

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GERALDO MIRANDA GRAÇA FILHO

**ESTUDO PROSPECTIVO DAS DISFUNÇÕES ADENO-HIPOFISÁRIAS PÓS-
TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

CURITIBA

2011

GERALDO MIRANDA GRAÇA FILHO

**ESTUDO PROSPECTIVO DAS DISFUNÇÕES ADENO-HIPOFISÁRIAS PÓS-
TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, com área de concentração em Endocrinologia Pediátrica.

**Orientador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho
Coorientador: Prof. Dr. Luiz Roberto Aguiar**

CURITIBA

2011

Graça Filho, Geraldo Miranda

Estudo prospectivo das disfunções adeno-hipofisárias pós-trauma cranioencefálico em crianças e adolescentes / Geraldo Miranda Graça Filho. Curitiba, 2011.

167 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Luiz de Lacerda Filho

Tese (doutorado) - Programa de Medicina de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Criança. 2. Adolescentes. 3. Traumatismos craniocerebrais.
4. Hipopituitarismo. 5. Adenohipófise – fisiopatologia. 6. Hormônio do crescimento – deficiência. 7. Hipotireoidismo. 8. Insuficiência adrenal.
I. Lacerda Filho, Luiz de. II. Título.

NLM : WE 700



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Saúde da Criança e do Adolescente

Parecer

A banca examinadora, instituída pelo colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir o Doutorando

Geraldo Miranda Graça Filho

em relação ao seu trabalho de Tese intitulado

“Estudo Prospectivo das Disfunções Adenohipofisárias Pós-Trauma Cranioencefálico em Crianças e Adolescentes”

é de parecer favorável à *Aprovação* do aluno, habilitando-o ao título de *Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente*, área de concentração em *Endocrinologia Pediátrica*.

Curitiba, 18 de novembro de 2011

Luiz de Lacerda Filho
UFPR-UEP, Orientador e Presidente da Banca Examinadora

Marcelo Antonio Czepielewski
UFRGS-HCPA, Primeiro Examinador

Lucila Leica Kagothara Elias
USP-RP, Segunda Examinadora

Luiz Alencar Biurrum Borba
FEPAR-PR, Terceiro Examinador

Cléo Otaviano Mesa Junior
SEMPR - UFPR, Quarto Examinador

Rosana Marques Pereira
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente

*À minha querida esposa Márcia, pelo
apoio e companheirismo em todas as
minhas caminhadas.*

*Às minhas filhas, Carolina, Larissa e
Miramaia, pela motivação à vida.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Luiz de Lacerda Filho, que, mais que um excelente orientador, é uma referência de sabedoria e dignidade.

Ao Professor Doutor Luiz Roberto de Aguiar, pelo apoio fundamental para o início deste trabalho, e aos residentes de neurocirurgia do Hospital Universitário Cajuru, pela colaboração.

Ao Professor Doutor Juarez Gabardo, pela realização da análise estatística e ajuda na interpretação dos dados.

Às Professoras Doutoras Rosana Marques Pereira e Suzana Nesi-França, às secretárias Neusa Jeremias Luz e Vera Lúcia Dias Gonzaga, às enfermeiras Rose Terezinha Bordignon, Mariângela dos Reis Siqueira e Ronise Ariane Tridapalle Wu e demais membros da equipe da Unidade de Endocrinologia Pediátrica - UEP, pela colaboração durante a realização do trabalho.

À Bioquímica Flávia Kazumi Shibata, pela realização dos exames laboratoriais.

Aos pacientes e seus familiares, por acreditarem na proposta e aceitarem participar na realização deste trabalho.

Ao Laboratórios Pfizer Ltda., pelo apoio financeiro para realização dos exames hormonais.

*O único homem que está isento de erros é
aquele que não arrisca acertar.*

Albert Einstein

RESUMO

Trauma cranioencefálico (TCE) é um importante problema de saúde pública por sua elevada frequência, morbidade e mortalidade. Disfunção adeno-hipofisária (DAH) pós-TCE é uma sequela com reconhecimento crescente e prevalência muito variável, com escassos estudos em crianças e adolescentes. **Objetivo:** Avaliar incidência, formas de apresentação das DAH pós-TCE e identificar fatores de risco para o seu desenvolvimento, em crianças e adolescentes. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo, de 48 crianças e adolescentes (29 meninos), internados por TCE fechado. Todos foram submetidos a: tomografia computadorizada de crânio (TC) (admissão); dosagens basais de cortisol, ACTH, IGF-1, PRL, T₄-T, T₄-L e TBG (admissão, alta e 3.^o e 12.^o meses pós-TCE); ITT e TRH (3.^o e 12.^o meses). Considerou-se pico de GH (ng/ml) diminuído conforme estágio puberal: pré-púbere <7; puberdade incompleta <10; puberdade completa <5; quando GH era baixo e (ou) velocidade de crescimento < percentil 25 foi realizado teste de estímulo da clonidina. Quando pico de cortisol era <18µg/dl, realizaram-se dosagens de ACTH; se picos de cortisol <18µg/dl e ACTH <45pg/ml, em dois ITTs, efetuou-se teste do CRH. Anticorpos anti-hipófise (APA) e anti-hipotálamo (AHA) foram pesquisados na internação e, anualmente, no acompanhamento. **Resultados:** A idade cronológica dos 48 pacientes variou de 2,1 a 19,6 anos (mediana 10,3); os valores de Glasgow Coma Scale (GCS) na admissão foram: leve em 36, moderado em sete e grave em cinco. Os 48 pacientes se distribuíram nos seguintes grupos: Grupo A, n=17, tempo de acompanhamento em meses (mediana) (TA) <12; Grupo B, n=31, TA ≥12, subdividido em Subgrupo B1, com DAH, n=11 (7 meninos), TA 43,8 e Subgrupo B2, sem DAH, n=20 (8 meninos), TA 35,1. Dos 11 pacientes (35%) do Subgrupo B1 com DAH, nove (80%) apresentaram deficiência isolada e dois pacientes apresentaram hipotireoidismo (HT) e insuficiência adrenal (IA) associados; HT ocorreu em cinco (16%), deficiência de GH (DGH) em quatro (13%) e IA em quatro (13%). Em seis pacientes a DAH manifestou-se no 1.^o ano e em cinco após o 1.^o ano. No acompanhamento, APA foram positivos em 10/11 pacientes do Subgrupo B1 e em 5/20 do Subgrupo B2 (p<0,01). **Conclusões:** 1) DAH pós-TCE é frequente em crianças e adolescentes, sendo deficiência isolada a forma de apresentação mais comum; 2) HT, DGH e IA ocorrem em frequências semelhantes nos pacientes com DAH pós-TCE; 3) Aparecimento precoce ou tardio da DAH pós-TCE ocorrem com frequência semelhante em todas as formas; 4) A frequência da DAH pós-TCE não depende do grau de comprometimento neurológico na admissão hospitalar.; 5) Trauma com deslocamento anteroposterior do encéfalo, sexo masculino, perda de consciência no momento do trauma, IGF-1 baixo e APA positivo parecem ser fatores de risco para desenvolvimento de DAH pós-TCE; 6) A hipofisite autoimune parece ser um mecanismo etiopatogênico de DAH pós-TCE de aparecimento tardio.; 7) Dosagem de IGF-1 parece ser útil para o diagnóstico de HT pós-TCE.; 8) Dados clínicos são de maior valor para o diagnóstico de DAH pós-TCE do que as dosagens hormonais de triagem; 9) Todas as crianças internadas por TCE devem ser rastreadas durante vários anos para diagnóstico de DAH.

Palavras-chave: Crianças e adolescentes; Trauma cranioencefálico; Hipopituitarismo; Deficiência de hormônio de crescimento; Hipotireoidismo; Insuficiência adrenal; Hipofisite autoimune.

ABSTRACT

Traumatic brain injury (TBI) is an important public health problem due to its high frequency, morbidity and mortality. Anterior pituitary dysfunction (APD) is a sequela with increasing recognition; its prevalence is variable and there are few studies in children and adolescents. **Objectives:** To evaluate the incidence, form and time of advent for APD after TBI, identify risk factors for its development and propose a strategy of diagnosis of APD after TBI in children and adolescents. **Methods:** A prospective group study of 48 children and adolescents (29 boys), hospitalized for closed TBI. Laboratory work-up, in all, included: brain CT scan on admission; basal cortisol, ACTH, IGF-1, PRL, TT4, FT4 and TBG on admission, at discharge and in the 3rd and 12th months post-TBI. ITT (for GH and cortisol) and TRH (for TSH) tests were performed at 3rd and 12th months. GH peak (ng/ml) was considered decreased according to pubertal stage as follow: prepubertal <7; incomplete puberty <10; complete puberty <5; if peak GH was low and/or growth velocity was <25 percentile, clonidine test was performed; if peak cortisol was <18 µg/dL, ACTH was measured; if peak cortisol and peak ACTH were <18 µg/dL and <45 pg/ml, respectively, in two ITT, CRH test was done. Anti-pituitary (APA) and anti-hypothalamus (AHA) antibodies were measured on admission and yearly, thereafter. **Results:** Chronological ages of the 48 patients ranged from 2.1 to 19.6 years (median 10.3); scores of Glasgow Coma Scale (GCS) on admission were mild (n=36), moderate (n=7) or severe (n=5). Patients were divided in the following groups: Group A, n = 17, median follow-up time in months (FT) <12; Group B, n = 31, FT ≥12, subdivided in two subgroups: Subgroup B1, with APD, n=11 (7 boys), FT 43,8 and Subgroup B2, without APD, n=20 (8 boys), FT 35,1. In Group B, 11 patients (35%) had APD, nine with isolated deficiency form and two multiple form (HT and AI). Hypothyroidism (HT) occurred in five (16%); growth hormone deficiency (GHD) in 4 (13%), and adrenal insufficiency (AI) in 4 (13%). In six patients, APD manifested in the 1st year and in five after the 1st year. On follow-up, APA antibodies were positive in 10/11 patients in subgroup B1 and in 5/20 of Subgroup B2 (p<0.01). **Conclusions:** 1) post-TBI APD is frequent in children and adolescents, being isolated deficiency the most frequent form; 2) HT, GHD and AI occur with similar frequencies; 3) onset of APD occur either early or late in all forms; 4) there is no association between intensity of neurologic compromise on hospital admission and APD frequency; 5) back to front displacement of the brain, male gender, loss of conscience at the moment of the trauma, low IGF-1 and positive APA seem to be risk factors for APD; 6) auto-immune hypophysitis appears to be an etiopathogenic mechanism for late-onset APD; 7) IGF-1 dosage is valuable to diagnose post-TBI HT; 8) clinical data are more relevant than screening hormonal tests to identify post-TBI APD; 9) any child hospitalized due to TBI should be followed for several years for diagnosis of APD.

Keyword: Children and adolescents. Traumatic brain injury. Hypopituitarism. Growth hormone deficiency. Hypothyroidism. Adrenal insufficiency. Autoimmune hypophysitis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	ESTRUTURA CRANIANA ÓSSEA COM LOCALIZAÇÃO DA SELA TÚRCICA NO OSSO ESFENOIDE.....	26
FIGURA 2 -	HIPÓFISE E ESTRUTURAS CRANIOENCEFÁLICAS COM LOCALIZAÇÃO DA REGIÃO DO HIPOTÁLAMO E DA HIPÓFISE	27
FIGURA 3 -	FUNÇÕES DA HIPÓFISE.....	28
FIGURA 4 -	VASCULARIZAÇÃO DO HIPOTÁLAMO E DA HIPÓFISE.....	30
GRÁFICO 1 -	VALORES DE PROLACTINA NA ADMISSÃO E ALTA NOS GRUPOS A e B.....	55
GRÁFICO 2 -	EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO PACIENTE 15, SEM TRATAMENTO.....	57
GRÁFICO 3 -	EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 15, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH.....	59
GRÁFICO 4 -	EVOLUÇÃO DOS VALORES DE IGF-1 DO PACIENTE 15, EM DP, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH.....	59
GRÁFICO 5 -	EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO PACIENTE 36, SEM TRATAMENTO.....	60
GRÁFICO 6 -	EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DA PACIENTE 36, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH.....	61
GRÁFICO 7 -	VALORES EVOLUTIVOS DE IGF-1 DO PACIENTE 36, EM DP, ANTES E DURANTE O TRATAMENTO COM rhGH.....	62
GRÁFICO 8 -	EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 23, SEM TRATAMENTO.....	63
GRÁFICO 9 -	EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 23, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH.....	64
GRÁFICO 10 -	EVOLUÇÃO DOS VALORES DE IGF-1 DO PACIENTE 23, EM DP, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH.....	65
GRÁFICO 11 -	EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 33, SEM TRATAMENTO.....	66
GRÁFICO 12 -	EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 33, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH e L-T ₄	67

GRÁFICO 13 - VALORES EVOLUTIVOS DE IGF-1 DO PACIENTE 33, EM DP, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH	68
GRÁFICO 14 - VALORES EVOLUTIVOS DE IGF-1 DO PACIENTE 31, EM DP, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T ₄	70
GRÁFICO 15 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 26, SEM TRATAMENTO.....	71
GRÁFICO 16 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 26, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T ₄	72
GRÁFICO 17 - EVOLUÇÃO DOS VALORES DE IGF-1 DO PACIENTE 26, EM DP, SEM E DURANTE O TRATAMENTO COM rhGH.....	73
GRÁFICO 18 - EVOLUÇÃO DOS VALORES DE IGF-1 DA PACIENTE 49, EM DP, SEM E DURANTE O TRATAMENTO COM L-T ₄	75
GRÁFICO 19 - EVOLUÇÃO DOS VALORES DE IGF-1 DO PACIENTE 20, EM DP, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T ₄	77
GRÁFICO 20 - EVOLUÇÃO DOS VALORES DE IGF-1 DO PACIENTE 11, EM DP, SEM E DURANTE O TRATAMENTO COM L-T ₄	79
GRÁFICO 21 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DA PACIENTE 16	81
GRÁFICO 22 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DA PACIENTE 46...	83
GRÁFICO 23 - VALORES DE PICO DE GH (MEDIANA) NOS ITT DOS 3.º E 12.º MESES, DOS SUBGRUPOS B1 E B2	87
GRÁFICO 24 - EVOLUÇÃO DA VC ANUAL (PERCENTIL) NO PRIMEIRO E SEGUNDO ANOS, DOS PACIENTES COM DGH PÓS-TCE.....	88
GRÁFICO 25 - VALORES DE PICO DE GH, NOS ITTs (3.º, 12.º MESES E 2.º OU 3.º ANO) E NO TESTE DA CLONIDINA (1.º, 2.º OU 3.º ANO) DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM DHG PÓS-TCE	89
GRÁFICO 26 - EVOLUÇÃO DA VELOCIDADE DE CRESCIMENTO ANUAL, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH, DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM DGH PÓS-TCE	90
GRÁFICO 27 - EVOLUÇÃO DA ESTATURA (ESCORE Z) NO PRIMEIRO, SEGUNDO, TERCEIRO E QUARTO ANOS, DOS PACIENTES COM DGH PÓS-TCE, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH	90

GRÁFICO 28 - FREQUÊNCIA, EM PORCENTAGEM, DOS VALORES DE IGF-1 <-2 DP, NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPOS B1 E B2	94
GRÁFICO 29 - VALORES EVOLUTIVOS DE IGF-1 NA ADMISSÃO, 3.º, 12.º, 24.º, 36.º E 48.º MESES DE ACOMPANHAMENTO E APÓS TRATAMENTO COM rhGH DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM DGH	95
GRÁFICO 30 - VALORES DE IGF-1, EM DP, DA ADMISSÃO, ALTA, 3.º, 12.º MESES E DURANTE O TRATAMENTO COM L-T ₄ , DOS PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO	95
GRÁFICO 31 - VALORES DE PROLACTINA NA ADMISSÃO, ALTA E NOS 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPOS B1 E B2.....	97
GRÁFICO 32 - MEDIANA DOS VALORES BASAIS DE PRL NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPOS B1 E B2.....	98
GRÁFICO 33 - MEDIANA DOS VALORES DE T ₄ -T NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2	100
GRÁFICO 34 - MEDIANA DOS VALORES DE T ₄ -L NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2	100
GRÁFICO 35 - MEDIANA DA DIMINUIÇÃO PERCENTUAL MÁXIMA DE T ₄ -T DE T ₄ -L, DURANTE A EVOLUÇÃO, NOS SUBGRUPO B1 E B2	101
GRÁFICO 36 - VALORES DE TBG (MEDIANA) NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES NOS SUBGRUPOS B1 E B2	102
GRÁFICO 37 - MEDIANA DOS VALORES DE TSH NOS TEMPOS 0, 20, 40 E 60 MINUTOS DO TESTE DO TRH REALIZADO NO 3.º MÊS, NOS SUBGRUPO B1 E B2.....	104
GRÁFICO 38 - MEDIANA DOS VALORES DE TSH NOS TEMPOS 0, 20, 40 E 60 MINUTOS DO TESTE DO TRH REALIZADO NO 12.º MÊS, NOS SUBGRUPO B1 E B2.....	104
GRÁFICO 39 - MEDIANA DOS VALORES DE PICO DO TSH PÓS-TRH, REALIZADOS NO 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2	105

GRÁFICO 40 - MEDIANA DOS VALORES DE ACTH NA ADMISSÃO E ALTA DOS SUBGRUPOS B1 E B2	108
GRÁFICO 41 - MEDIANA DOS VALORES DE CORTISOL NA ADMISSÃO E NA ALTA E BASAIS NOS 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPOS B1 E B2	109
GRÁFICO 42 - MEDIANA DOS VALORES DE CORTISOL DA ADMISSÃO E DOS PICOS NOS TESTES DE ITT NOS 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPOS B1 E B2.....	109
GRÁFICO 43 - TÍTULOS DE APA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B1, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES DE ACOMPANHAMENTO	111
GRÁFICO 44 - TÍTULOS DE APA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B2, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES DE ACOMPANHAMENTO	112
GRÁFICO 45 - TÍTULOS DE AHA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B1, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES DE ACOMPANHAMENTO	113
GRÁFICO 46 - TÍTULOS DE AHA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B2, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES DE ACOMPANHAMENTO	114

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - VALORES INTERPRETADOS DE GH CONFORME ESTÁDIO DE PUBERDADE, NOS ITTs (3.º, 12.º MESES E 2.º OU 3.º ANO) E NO TESTE DA CLONIDINA (1.º, 2.º OU 3.º ANO) DOS PACIENTES QUE DESENVOLVERAM DGH PÓS-TCE (VC < PERCENTIL 25).....	89
QUADRO 2 - TÍTULOS DE APA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B1, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES DE ACOMPANHAMENTO COM OS RESPECTIVOS TIPOS E MOMENTO DE INÍCIO DA DAH	111
QUADRO 3 - TÍTULOS DE APA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B2, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES	112
QUADRO 4 - TÍTULO DE AHA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B1, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES, COM OS RESPECTIVOS TIPOS E MOMENTO DE INÍCIO DA DAH.....	113
QUADRO 5 - TÍTULOS DE AHA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B2, NA INTERNAÇÃO, 12.º, 24.º E 36.º MESES	114
QUADRO 6 - PROPOSTA DE ESTRATÉGIA PARA DIAGNÓSTICO DE DAH EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES VÍTIMAS DE TCE	141

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	VALORES DE REFERÊNCIA NORMAL DE TSH, T ₄ -T E T ₄ -L POR FAIXA DE IDADE	45
TABELA 2 -	VALORES DE REFERÊNCIA DE NORMALIDADE DE IGF-1 PARA O SEXO MASCULINO, POR IDADE.....	45
TABELA 3 -	VALORES DE REFERÊNCIA DE NORMALIDADE DE IGF-1 PARA O SEXO FEMININO, POR IDADE	46
TABELA 4 -	IDADE, ESTATURA, PESO, IMC EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), SEXO E ESTÁDIO DE PUBERDADE DOS PACIENTES NA INTERNAÇÃO, TEMPO DE ACOMPANHAMENTO EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) E RESULTADOS DA ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE OS GRUPOS A e B.....	50
TABELA 5 -	CAUSAS DO TCE, MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS, ALTERAÇÕES NA TC, PRESENÇA DE POLITRAUMATISMO, REALIZAÇÃO DE CIRURGIAS, TEMPO PARA MELHORA NEUROLÓGICA E TEMPO DE INTERNAÇÃO EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), CONDIÇÕES DE ALTA DOS PACIENTES E RESULTADOS DA ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE GRUPO A e B.....	50
TABELA 6 -	TIPO DE VEÍCULO ENVOLVIDO NO TCE, NOS GRUPOS A+B, A e B E RESULTADOS DA ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE GRUPO A e B	51
TABELA 7 -	VALORES DE CORTISOL E ACTH (FAIXAS DE VARIAÇÃO) NA INTERNAÇÃO DOS GRUPOS A e B, E ANÁLISE ESTATÍSTICA....	53
TABELA 8 -	VALORES DE CORTISOL E ACTH EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) NA ADMISSÃO E ALTA DOS GRUPOS A e B, E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
TABELA 9 -	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM VALORES DE IGF-1 <-2 DP NA ADMISSÃO E ALTA, NOS GRUPO A+B, GRUPO A E GRUPO B E ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE GRUPOS A e B	53

TABELA 10 - VARIAÇÃO (ALTA VS ADMISSÃO) DO VALOR DE IGF-1, DE 48 PACIENTES DO GRUPO A+B, E ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE GRUPOS A e B.....	54
TABELA 11 - VALORES DE IGF-1, EM MEDIANA DO ESCORE Z (MÍNIMO E MÁXIMO) NA ADMISSÃO E ALTA, DOS GRUPOS A+B, A E B, E ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE GRUPOS A e B	54
TABELA 12 - VALORES DE PRL EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) NA ADMISSÃO E ALTA E ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE OS GRUPOS A e B.....	55
TABELA 13 - VALORES DE T ₄ -T, T ₄ -L E TBG EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) NA ADMISSÃO E ALTA E RESULTADO DA ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE OS GRUPOS A e B	56
TABELA 14 - FREQUÊNCIA DO TIPO DE DEFICIÊNCIA ADENO-HIPOFISÁRIA DO SUBGRUPO B1, E DADOS SOBRE PRESENÇA/AUSÊNCIA E TEMPO DE APARECIMENTO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	56
TABELA 15 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T ₄ -T, T ₄ -L, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG E CORTISOL (PICO NO ITT) SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH, DO PACIENTE 15	58
TABELA 16 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T ₄ -T, T ₄ -L, T ₃ -T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH, DA PACIENTE 36	61
TABELA 17 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T ₄ -T, T ₄ -L, T ₃ -T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH, DO PACIENTE 23.....	64
TABELA 18 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T ₄ -T, T ₄ -L, T ₃ -T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM RHGH, DO PACIENTE 33.....	66
TABELA 19 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T ₄ -T, T ₄ -L, T ₃ -T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E	

	ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T ₄ , DO PACIENTE 31	69
TABELA 20 -	VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T ₄ -T, T ₄ -L, T ₃ -T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T ₄ , DO PACIENTE 26.....	71
TABELA 21 -	VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T ₄ -T, T ₄ -L, T ₃ -T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T ₄ , DA PACIENTE 49	74
TABELA 22 -	VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T ₄ -T, T ₄ -L, T ₃ -T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T ₄ , DO PACIENTE 20.....	76
TABELA 23 -	VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T ₄ -T, T ₄ -L, T ₃ -T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T ₄ , DO PACIENTE 11	79
TABELA 24 -	VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T ₄ -T, T ₄ -L, T ₃ -T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT) NA INTERNAÇÃO E ACOMPANHAMENTO, DA PACIENTE 16	81
TABELA 25 -	VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T ₄ -T, T ₄ -L, T ₃ -T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT) NA INTERNAÇÃO E ACOMPANHAMENTO, DA PACIENTE 46	83
TABELA 26 -	IDADE, SEXO, ESTÁDIO PUBERAL NA ADMISSÃO, ESTATURA, PESO E IMC NA ADMISSÃO E 12.º MÊS, VELOCIDADE DE CRESCIMENTO NO 1.º ANO DOS PACIENTES DOS SUBGRUPOS B1 E B2 EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) E ANÁLISE ESTATÍSTICA	84
TABELA 27 -	CAUSA DO TCE NOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	85

TABELA 28 - ASPECTOS NEUROLÓGICOS CLÍNICOS E DE IMAGEM, PRESENÇA DE POLITRAUMATISMO, REALIZAÇÃO DE CIRURGIAS, DOS PACIENTES DOS SUBGRUPO B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	85
TABELA 29 - VALORES DE GLICEMIA EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) BASAL, NADIR E FINAL, NO ITT, NOS 3.º E 12.º MESES, DOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	86
TABELA 30 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM O VALOR DE PICO DE GH MENOR DO QUE O VALOR DE REFERÊNCIA, NOS ITTs DOS 3.º E 12.º MESES PÓS-TCE, NO GRUPO B E NOS SUBGRUPOS B1 E B2	87
TABELA 31 - VALORES DE PICO DE GH EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) NOS ITT DOS 3.º E 12.º MESES, DOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA	87
TABELA 32 - VC EM PERCENTIL DOS PACIENTES COM DGH PÓS-TCE, NOS 1.º E 2.º ANOS	89
TABELA 33 - VALORES DE GH, IGF-1 E ESTATURA NO 3.º E 12.º MESES E VC NO PRIMEIRO ANO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES COM PICO DE GH >30ng/ml NOS ITT DOS 3.º E (OU) 12.º MESES	91
TABELA 34 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM VALORES DE IGF-1 <-2 DP NA ADMISSÃO, ALTA E NOS 3.º E 12.º MESES PÓS-TCE, NOS GRUPO B, SUBGRUPO B1 E SUBGRUPO B2	92
TABELA 35 - VALORES DE IGF-1 EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) DA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, DOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	93
TABELA 36 - FREQUÊNCIA DE VALORES ALTERADOS DE PRL NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2 E GRUPO B	96
TABELA 37 - VALORES DE PRL EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) NA ADMISSÃO, ALTA E NOS 3.º E 12.º MESES NO TESTE DO TRH, NOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA....	97
TABELA 38 - FREQUÊNCIA DE VALORES DE T ₄ -T, T ₄ -L E TBG, <- 2 DP E >2 DP, NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES.....	99

TABELA 39 - VALORES DE T ₄ -T EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	99
TABELA 40 - VALORES DE T ₄ -L EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES NOS SUBGRUPO B1 E B2	100
TABELA 41 - DIMINUIÇÃO PERCENTUAL MÁXIMA DOS VALORES DE T ₄ -T E T ₄ -L EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), DURANTE O ESTUDO, EM RELAÇÃO AOS VALORES DA ADMISSÃO, NOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	101
TABELA 42 - VALORES DE TBG EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES NOS SUBGRUPO B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA	101
TABELA 43 - FREQUÊNCIA DE PACIENTES COM VALORES DE TSH BAIXOS, NOS TESTES DO TRH, PELOS DIFERENTES CRITÉRIOS DE REFERÊNCIA DE NORMALIDADE, REALIZADOS NOS 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPOS B1 E B2.....	103
TABELA 44 - VALORES DE TSH EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) BASAL E 20, 40 E 60 MINUTOS APÓS TRH, REALIZADO NO 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	103
TABELA 45 - VALORES DE PICO TSH EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), NO TESTE DO TRH, REALIZADO NO 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA	104
TABELA 46 - VALORES DE TSH (mU/L) BASAL E DE PICO PÓS-TRH NOS 3.º E 12.º MESES E DE T ₄ -T (µg/dl) E T ₄ -L (ng/dl) DOS PACIENTES COM PICO DE TSH >25.....	105
TABELA 47 - MANIFESTAÇÃO CLÍNICA (INÍCIO), VALORES DE T ₄ -T, T ₄ -L (ADMISSÃO, 3.º, 12.º MESES) E VARIAÇÕES PERCENTUAIS, PICO E VARIAÇÃO EM VEZES DO TSH PÓS-TRH NO 3.º E 12.º MESES, E DO VALOR DE IGF-1, SEM E COM L-T ₄ . DOS PACIENTES QUE DESENVOLVERAM HIPOTIREOIDISMO.....	106

TABELA 48 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DO GRUPO B DE ACORDO COM OS VALORES BAIXOS DE CORTISOL E ACTH NA ADMISSÃO E NÚMERO DOS QUE EVOLUÍRAM PARA INSUFICIÊNCIA ADRENAL PÓS-TCE	107
TABELA 49 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DO GRUPO B DE ACORDO COM OS VALORES BAIXOS DE CORTISOL NA ADMISSÃO E NOS ITTs NOS 3.º E 12.º MESES, E NÚMERO DOS QUE EVOLUÍRAM PARA INSUFICIÊNCIA ADRENAL PÓS-TCE	107
TABELA 50 - VALORES DE ACTH (ADMISSÃO E ALTA) E DE CORTISOL (ADMISSÃO, ALTA, BASAL E PICO NOS ITTs REALIZADOS NOS 3.º E 12.º MESES) EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), NOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	108
TABELA 51 - MANIFESTAÇÃO CLÍNICA (PRESENÇA) NOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL E VALORES DE CORTISOL E ACTH NA ADMISSÃO, NO ITT (PICOS) E NO TESTE DO CRH (PICOS).....	110
TABELA 52 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DOS SUBGRUPO B1 E B2 DE ACORDO COM A PRESENÇA DE APA, NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA	112
TABELA 53 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DOS SUBGRUPO B1 E B2 DE ACORDO COM A PRESENÇA DE AHA, NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA	114
TABELA 54 - VALORES DE GH, IGF-1, ESTATURA, APA E AHA NO 3.º E 12.º MESES DOS PACIENTES COM PICO DE GH >30ng/ml NOS ITTs DOS 3.º E (OU) 12.º MESES	115
TABELA 55 - VALORES DE TSH (μ UI/L) BASAL E DE PICO PÓS-TRH E DE T4-T (μ g/dl) E T4-L (ng/dl), APA E AHA NOS 3.º E 12.º MESES DOS PACIENTES COM PICO DE TSH > 25	115

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACTH	- <i>Adrenocorticotropic hormone</i> ; Hormônio adrenocorticotrófico
AHA	- <i>Antihypothalamic antibodies</i> ; Anticorpos anti-hipotálamo
APA	- <i>Antipituitary antibodies</i> ; Anticorpos anti-hipófise
ATPO	- Anticorpo antitireoperoxidase
CDC	- <i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CEP	- Comitê de Ética e Pesquisa
CRH	- <i>Corticotropin-releasing hormone</i> ; Hormônio liberador de ACTH
DAH	- Deficiência adeno-hipofisária
DGH	- Deficiência de hormônio de crescimento
DI	- Diabetes <i>insipidus</i>
DP	- Desvio padrão
EUA	- Estados Unidos da América
g	- grama
GCS	- <i>Glasgow Come Scale</i> ; Escala de Coma de Glasgow
GH	- <i>Growth hormone</i> ; Hormônio de crescimento
GnRH	- <i>Gonadotropin-releasing hormone</i> ; Hormônio liberador de gonadotrofinas
GOS	- <i>Glasgow Outcome Scale</i> ; Escala de alta de Glasgow
HAD	- Hormônio antidiurético
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HG	- Hipogonadismo
HPRL	- Hiperprolactinemia
HT	- Hipotireoidismo
IA	- Insuficiência adrenal
IC	- Idade cronológica
IGF-1	- <i>Insulin-like growth factor 1</i> ; Fator de crescimento insulina <i>simile</i>
IMC	- Índice de massa corporal
IO	- Idade óssea
ITT	- <i>Insulin tolerance test</i> ; Teste de tolerância à insulina
IV	- Intravenoso
L-Dopa	- Levo-dopa
L-T ₄	- Levo-tiroxina

PRL	- Prolactina
rhGH	- <i>Recombinant human growth hormone</i> ; Hormônio de crescimento humano recombinante
T ₄ -L	- Tiroxina livre
T ₄ -T	- Tiroxina total
TA	- Tempo de acompanhamento
TBG	- <i>Thyroxine-binding globulin</i> ; Globulina carreadora de tiroxina
TC	- Tomografia computadorizada de crânio
TCE	- Traumatismo cranioencefálico
TRH	- <i>Thyrotropin-releasing hormone</i> ; Hormônio liberador de TSH
TSH	- <i>Thyroid-stimulating hormone</i> ; Hormônio estimulador da tireoide
UEP	- Unidade de Endocrinologia Pediátrica
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
VO	- Via oral
Δ	- Delta; Variação entre o máximo e o mínimo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	24
1.1 OBJETIVOS	29
1.1.1 Objetivo geral	29
1.1.2 Objetivos específicos	29
2 REVISÃO DA LITERATURA	30
2.1 VASCULARIZAÇÃO DA ADENO-HIPÓFISE E ALTERAÇÕES ANATOMOPATOLÓGICAS PÓS-TCE	30
2.2 DAH PÓS-TCE EM ADULTOS	32
2.3 DAH PÓS-TCE EM CRIANÇAS	35
2.4 DAH E HIPOFISITE AUTOIMUNE	38
3 CASUÍSTICA E MÉTODO	39
3.1 DELINEAMENTO	39
3.2 CASUÍSTICA	39
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	40
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	40
3.5 METODOLOGIA	40
3.5.1 Avaliação neurológica e do trauma	40
3.5.2 Avaliação endócrinológica	41
3.5.2.1 Avaliação endócrinológica clínica	41
3.5.2.2 Avaliação endócrinológica laboratorial	42
3.5.3 Avaliação imunológica	46
3.5.4 Critérios para definição de DAH	47
3.5.5 Ética em pesquisa	48
3.5.6 Análise estatística	48
4 RESULTADOS	49
4.1 INTERNAÇÃO	49
4.1.1 Características gerais, dados auxiológicos e neurológicos dos pacientes dos Grupo A e B na internação	49
4.1.2 Dados hormonais na internação	52
4.1.2.1 Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	52
4.1.2.2 Eixo GH-IGF-1	53

4.1.2.3	Eixo Hipotálamo-Hipófise-PRL	54
4.1.2.4	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide	55
4.2	ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL	56
4.2.1	Dados dos pacientes com DAH	56
4.2.2	Descrição dos pacientes com DAH com manifestações clínicas (Casos: 1 a 9)	57
4.2.3	Casos de deficiência adeno-hipofisária sem manifestações clínicas (Casos: 10 e 11)	80
4.2.4	Características gerais, dados auxiológicos e neurológicos dos pacientes dos Subgrupos B1 e B2	84
4.2.5	Dados hormonais dos Subgrupos B1 e B2	86
4.2.5.1	Eixo GH- IGF-1	86
4.2.5.2	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Prolactina	96
4.2.5.3	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide	98
4.2.5.4	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal	106
4.2.6	Avaliação de APA e AHA	110
5	DISCUSSÃO	116
5.1	GRUPO A+B	116
5.2	GRUPO A vs B	117
5.3	GRUPO B	117
5.3.1	Características gerais	117
5.3.1.1	Frequência	117
5.3.1.2	Etiopatogênese da DAH	119
5.3.1.3	Causas do TCE	121
5.3.2	Aspectos neurológicos	122
5.3.3	Aspectos Hormonais	123
5.3.3.1	Eixo GH-IGF-1	123
5.3.3.2	PRL	129
5.3.3.3	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide	130
5.3.3.4	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal	134
5.3.4	Estratégia clínica vs laboratorial para diagnóstico de DAH	136
5.3.5	Anticorpos APA e AHA	137
5.4	PROPOSTA DE ESTRATÉGIA PARA DIAGNÓSTICO DE DAH PÓS- TCE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES	139

6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	142
7	CONCLUSÕES.....	143
	REFERÊNCIAS.....	144
	APÊNDICE 1 - SUBSTÂNCIAS QUE PODEM ALTERAR O FUNCIONAMENTO DO HIPOTÁLAMO E DA HIPÓFISE.....	156
	APÊNDICE 2 - GRÁFICO DE ESTATURA E PESO POR IDADE DO PACIENTE 15.....	157
	APÊNDICE 3 - GRÁFICO DE ESTATURA E PESO POR IDADE DO PACIENTE 23.....	158
	APÊNDICE 4 - GRÁFICO DE ESTATURA E PESO POR IDADE DA PACIENTE 36.....	159
	APÊNDICE 5 - GRÁFICO DE ESTATURA E PESO POR IDADE DO PACIENTE 26.....	160
	APÊNDICE 6 - GRÁFICO DE ESTATURA E PESO POR IDADE DO PACIENTE 33.....	161
	ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	163
	ANEXO 2 - ESCALA DE COMA DE GLASGOW GERAL E PEDIÁTRICA	165
	ANEXO 3 - ESCALA DE ALTA DE GLASGOW	166
	ANEXO 4 - CARTA PARA EMERGÊNCIAS.....	167

1 INTRODUÇÃO

Trauma na cabeça inclui lesões externas na face, couro cabeludo e crânio, com frequência de 600 a 900:100.000 indivíduos por ano; cerca de 200 a 500:100.000 são atendidos em serviços de emergência (BRUNS; HAUSER, 2003).

O trauma cranioencefálico (TCE) é caracterizado pela presença de alterações da função cerebral após trauma em cabeça. As manifestações são muito diversas e podem apresentar-se como alteração do nível de consciência, da função motora ou sensitiva, do comportamento e convulsões. A incidência de internação por TCE varia entre 150 e 250 casos para 100.000 indivíduos ao ano nos países desenvolvidos (BRUNS; HAUSER, 2003). Entretanto, a incidência real de TCE é maior, porque pacientes com TCE leves não são internados e, por consequência, não são incluídos nas estatísticas. As faixas etárias de maior risco para TCE são a de zero a quatro anos, seguida pela de 15 a 19 anos e da de adultos com 65 anos ou mais (BRUNS; HAUSER, 2003; CDC, 2011a). Em crianças, Mitra *et al.* observaram incidência de internação por TCE de 75:100.000 e de 7:100.000 com alterações anatômicas identificadas por exames de imagem, cirurgia ou necropsia (MITRA; CAMERON; BUTT, 2007). No Brasil, dados de 2007 do Datasus e Ministério da Saúde mostram que as incidências de internação nas faixas de 0 a 4 anos, 5 a 9 anos e 10 a 14 anos foram 217, 333 e 239:100.000, respectivamente (JORGE; KOIZUME, 2010). A literatura internacional mostra maior frequência de TCE entre indivíduos do sexo masculino, principalmente adolescentes e adultos jovens, quando atinge taxas de 3 a 4:1. Geralmente, está relacionada a violência interpessoal e a acidentes de trânsito (BRUNS; HAUSER, 2003). No Brasil, em estudo realizado na cidade de Salvador, Melo, Silva e Moreira observaram dados semelhantes (MELO; SILVA; MOREIRA, 2004).

A etiologia mais frequente de TCE é acidente de trânsito (automóvel, motocicleta e bicicleta), seguida por queda (BRUNS; HAUSER, 2003; PARSLOW *et al.*, 2005; JORGE; KOIZUME, 2010). Entretanto, em crianças de baixa idade, a queda é a principal causa (MELO *et al.*, 2006; JORGE; KOIZUME, 2010; CDC, 2011b). Quanto à severidade, o TCE é habitualmente leve em 80% dos casos, moderada em 10% e grave em 10% (BRUNS; HAUSER, 2003). Em relação à mortalidade, nos EUA a

incidência é de 20 a 30 casos por 100.000, porém com tendência de diminuição, devido à redução das causas por acidente de trânsito e quedas. Em adultos, em 1979, a taxa de mortalidade era de 25:100.000 e em 1992 passou para 19:100.000 (Bruns e Hauser, 2003). No Brasil, a incidência em crianças de 0 a 14 anos, em 2000, era de 13,2:100.000 e em 2005 passou para 11,6:100.000 (JORGE; KOIZUME, 2010). A mortalidade foi maior na faixa etária entre 0 a 4 anos (14,3:100.000) e menor nas faixas de 10 a 14 anos (11,1:100.000) e 5 a 9 anos (9,5:100.000) (JORGE; KOIZUME, 2010).

Vários mecanismos levam às lesões encefálicas no TCE e elas são classificadas em primárias e secundárias. As primárias ocorrem no momento do trauma. Quando o TCE é aberto, ocorre penetração do fator lesional, e quando é fechado, as forças de aceleração ou desaceleração, mesmo sem impacto do crânio, causam uma movimentação diferenciada do encéfalo em relação à caixa craniana devido à diferença de densidade, promovendo maior deslocamento das áreas periféricas (cérebro e cerebelo) em relação ao tronco cerebral, por este ser relativamente mais fixo. As secundárias iniciam-se após o trauma e estão relacionadas a fatores intra e extracerebrais, como hipotensão arterial sistêmica, alterações respiratórias e distúrbios metabólicos (da glicose, dos eletrólitos e outros), aparecimento de substâncias neurotóxicas, alterações da hemodinâmica intracraniana e infecções. Esses eventos levam à morte celular e lesões focais e difusas (ANDRADE *et al.*, 2009).

O TCE também pode provocar lesões em nível do hipotálamo e da hipófise.

A hipófise está localizada em uma cavidade do osso esfenóide, na base do crânio, denominada sela túrcica, separada da cavidade cranioencefálica por uma membrana de dura-mater na porção superior, o diafragma da sela túrcica, o qual apresenta um orifício por onde passa a haste hipofisária que a conecta com o hipotálamo. No adulto, a hipófise pesa 0,6g (varia de 0,4 a 0,9g) e mede aproximadamente 9mm no diâmetro anteroposterior, 13mm no transversal e 6 a 9mm no vertical. O hipotálamo controla o funcionamento da adeno-hipófise por meio de hormônios e fatores liberadores e inibidores, os quais agem sobre os diferentes grupos de células da glândula. Estes hormônios e fatores são levados do hipotálamo à hipófise pelo sistema vascular porta hipofisário, por meio da haste hipofisária (MELMED; KLEINBERG, 2008b). O sistema porta hipofisário é o principal responsável pela vascularização da maior parte da

adeno-hipófise, enquanto uma pequena parte da glândula, a região subcapsular, é também irrigada pela artéria hipofisária inferior (GORCZYCA; HARDY, 1987). Como a hipófise está em um compartimento separado do encéfalo e está fixa na sela túrcica, ela não acompanha o encéfalo no seu deslocamento no momento do trauma. Este mecanismo pode levar à lesão da haste hipofisária, causando alterações na perfusão da adeno-hipófise e provocando necrose parcial da glândula (CEBALLOS, 1966; DANIEL; PRICHARD, 1975; HARPER *et al.*, 1986; SALEHI *et al.*, 2007).

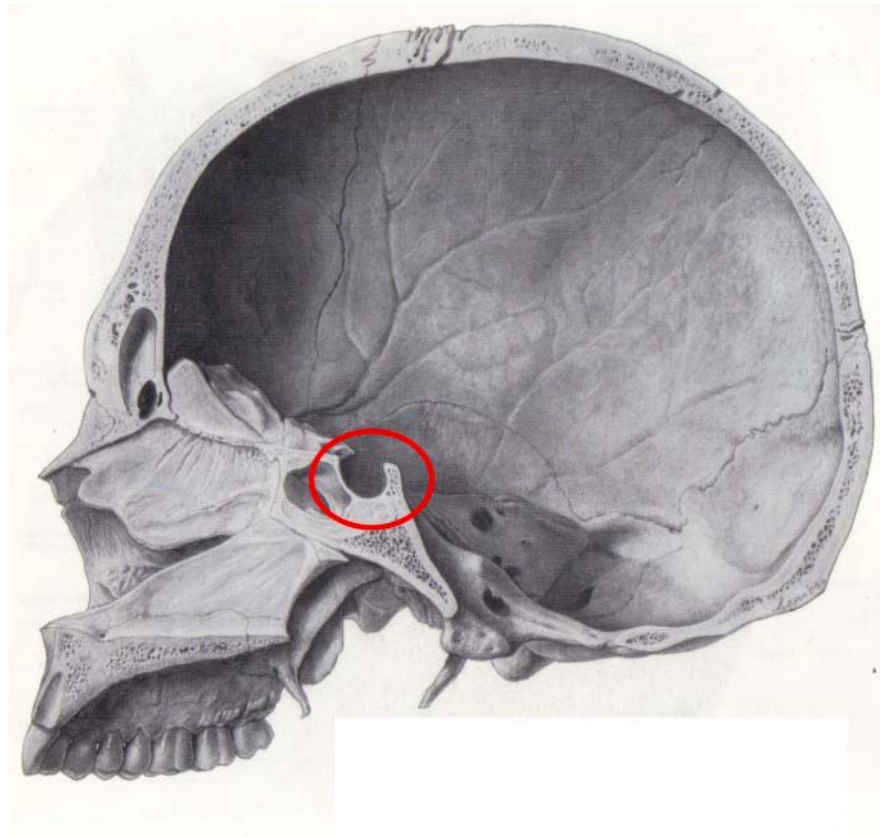


FIGURA 1 - ESTRUTURA CRANIANA ÓSSEA COM LOCALIZAÇÃO DA SELA TÚRCICA NO OSSO ESFENOIDE

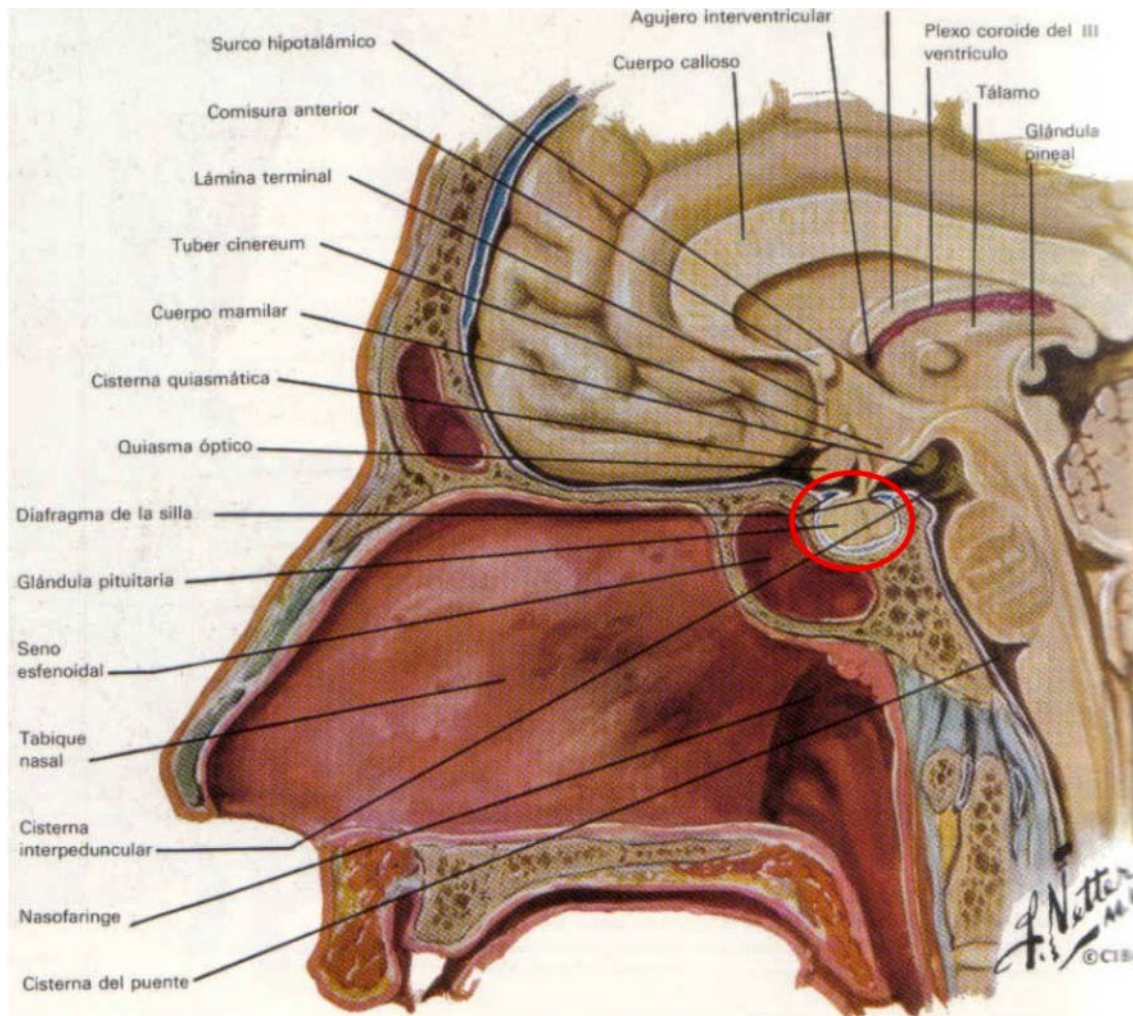


FIGURA 2 - HIPÓFISE E ESTRUTURAS CRANIOENCEFÁLICAS COM LOCALIZAÇÃO DA REGIÃO DO HIPOTÁLAMO E DA HIPÓFISE
 FONTE: Netter (1978)

A adeno-hipófise é constituída de distintos tipos celulares: as células somatotróficas, que representam 35 a 45% do total e estão localizadas nas asas laterais da glândula; as células tireotróficas, que constituem 5% e estão situadas na região anteromedial; as corticotróficas, que perfazem 20% e que se situam numa cunha centro-medial; as lactotróficas, que representam 15 a 25% e as gonadotróficas, 10 a 15% (MELMED; KLEINBERG, 2008b).

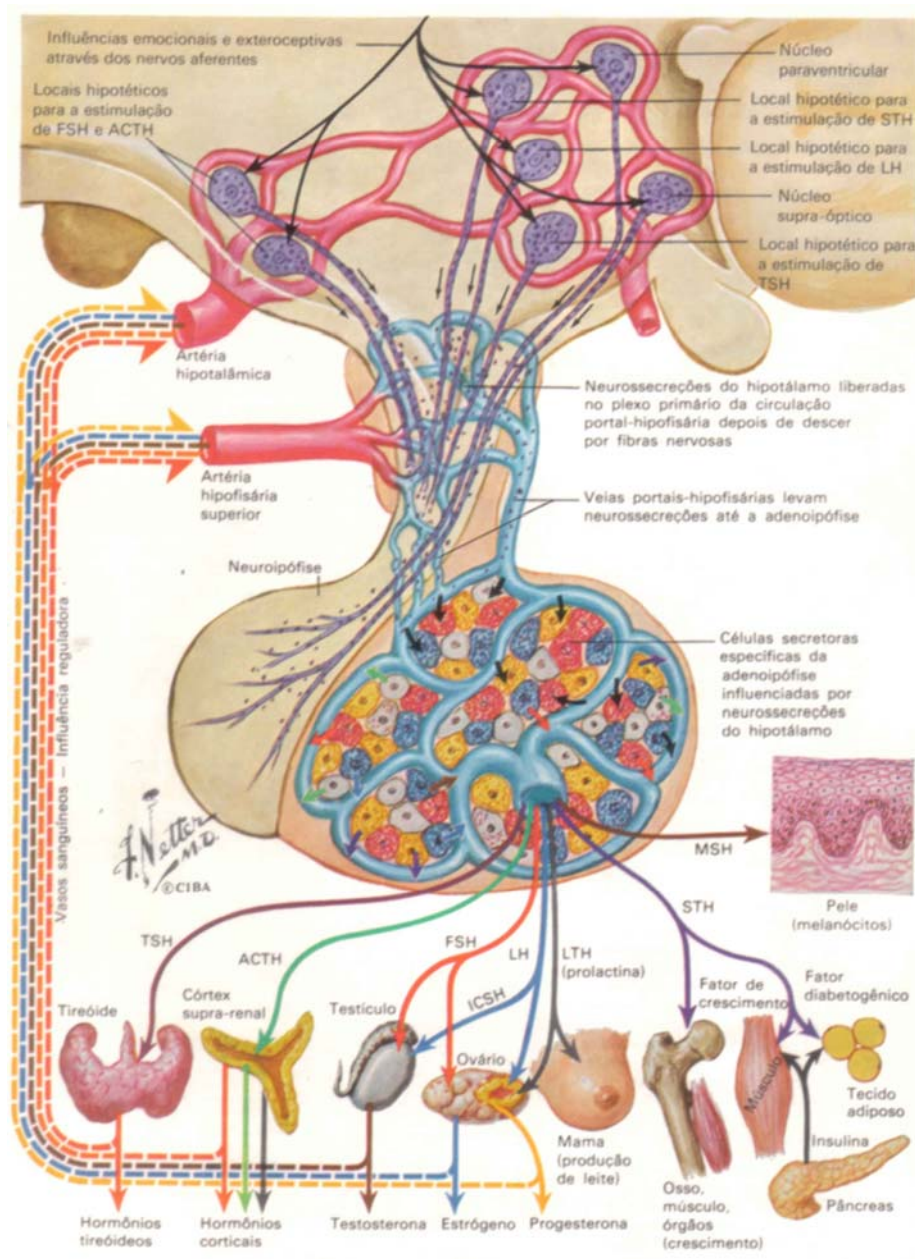


FIGURA 3 - FUNÇÕES DA HIPÓFISE
FONTE: Netter (1978)

O diabetes *insipidus* (DI) tem sido classicamente considerado a disfunção endócrina mais frequente pós-TCE (MELMED; KLEINBERG, 2008a) e, até 2000, a disfunção adeno-hipofisária (DAH) era considerada uma sequela rara (ALTMAN; PRUZANSKI, 1961; EDWARDS; CLARK, 1986). Entretanto, Benvenga *et al.* diagnosticaram 15 casos de DAH pós-TCE e alertaram sobre a necessidade de uma busca mais cuidadosa, pois, segundo esses autores, a prevalência desta entidade seria maior do que se acreditava (BENVENGA *et al.*, 2000). Em revisão sistemática de 12 publicações, Behan *et al.* observaram que a prevalência de DAH pós-TCE varia de

15 a 68,5%, sendo diversos os tipos de deficiências (BEHAN *et al.*, 2008). Outro dado importante foi a não relação entre intensidade das alterações neurológicas e a frequência de DAH em nove dos 12 estudos.

Na maioria dos trabalhos de DAH pós-TCE em adultos, anteriormente citados, o diagnóstico foi baseado fundamentalmente em avaliações hormonais. Raros são os que fazem correlação clínico-laboratorial, pois ela é fundamental para validar a necessidade de intervenção terapêutica.

Em crianças, as publicações a respeito de DAH pós-TCE são escassas, focadas principalmente em dados laboratoriais, com pouca ênfase em dados clínicos e mostram uma variação muito elevada da prevalência. Por essas razões, pesquisas que mostrem prevalência, forma de apresentação e relação entre achados clínicos e laboratoriais de DAH pós-TCE em crianças e adolescentes são necessárias.

O presente estudo teve como objetivo avaliar as prevalência de alterações da função adeno-hipofisária de crianças e adolescentes vítimas de TCE em virtude de, se presentes, afetarem crescimento, desenvolvimento, cognição e inclusive causarem risco de morte.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar a incidência de DAH pós-TCE fechado em crianças e adolescentes.

1.1.2 Objetivos específicos

- Descrever a história natural da DAH pós-TCE em crianças e adolescentes.
- Identificar fatores de risco para desenvolvimento de DAH pós-TCE em crianças e adolescentes.
- Estabelecer critérios clínicos e laboratoriais para diagnosticar DAH pós-TCE.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 VASCULARIZAÇÃO DA ADENO-HIPÓFISE E ALTERAÇÕES ANATOMOPATOLÓGICAS PÓS-TCE

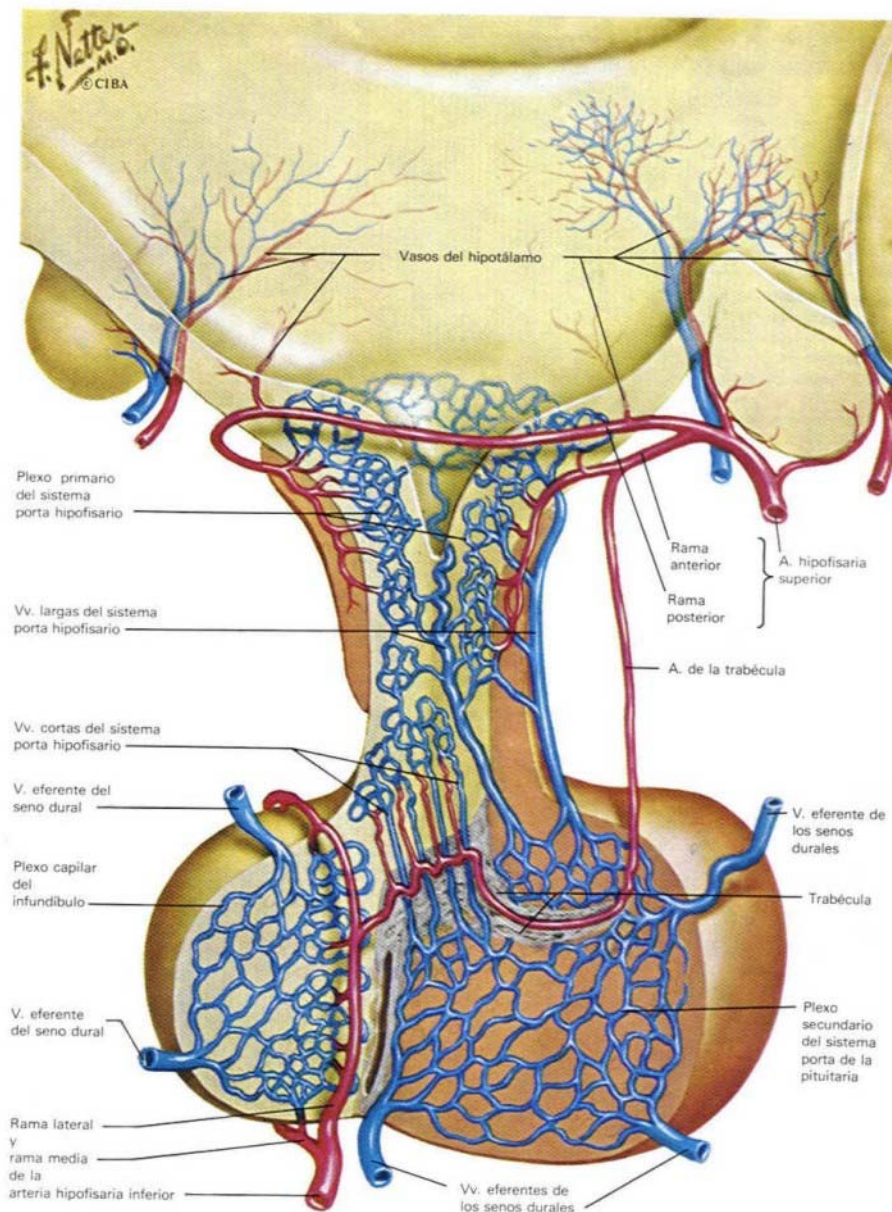


FIGURA 4 - VASCULARIZAÇÃO DO HIPOTÁLAMO E DA HIPÓFISE
 FONTE: Netter (1978)

A perfusão da adeno-hipófise é dependente, na sua quase totalidade, das veias portais longas. Elas nutrem as porções anterior e central da adeno-hipófise,

complementadas pela artéria hipofisária central. Estes vasos atravessam o diafragma selar com parte da haste hipofisária. As regiões laterais e subcapsular têm vascularização dupla: venosa (portais longas) e arterial infradiafragmática, representada pela rede capsular alimentada pela artéria hipofisária inferior, ramo da carótida interna, conforme mostraram Gorczyca e Hardy, 1987, em estudo de 182 hipófises humanas (GORCZYCA; HARDY, 1987).

Estudos têm demonstrado uma elevada frequência de lesão na adeno-hipófise após TCE. Ceballos, em 1966, analisou hipófises em necropsias, de 102 indivíduos com TCE recente ou antigo e não encontrou alterações em apenas 14 casos. O tipo de lesão predominante na adeno-hipófise foi necrose em 22 casos (22%) e hemorragia ocorreu em apenas quatro casos. Na neuro-hipófise, o tipo de lesão mais frequente foi hemorragia, em 20 casos (20%). Lesões na haste ocorreram em 34 casos (33%): 28 hemorragias e seis necroses (CEBALLOS, 1966). As alterações observadas na adeno-hipófise foram semelhantes às observadas após transecção cirúrgica da haste hipofisária (DANIEL; PRICHARD, 1975). Um achado interessante observado por Ceballos foi que, em quatro casos com óbito tardio, havia áreas de hiperplasia, geralmente próximas à cápsula, que denominou repopularização, sugerindo regeneração.

Harper *et al.*, em 1986, estudaram o hipotálamo e hipófise em 100 necropsias, de pacientes de 8 meses a 85 anos de idade, que faleceram de 9 horas a 7 meses pós-TCE. Infarto da adeno-hipófise, de intensidade variável, foi verificado em 38 indivíduos (38%), dos quais em 13 a área foi extensa, porém com a região subcapsular preservada. Quando moderado, a região mais afetada era a central. Somente em três casos foi observada hemorragia da adeno-hipófise. Na neuro-hipófise, a alteração mais frequente foi hemorragia em 12 casos (12%); necrose ocorreu apenas em dois. A proporção de infarto da adeno-hipófise foi mais elevada no sexo masculino (4:1) (HARPER *et al.*, 1986).

Salehi *et al.*, em 2007, avaliaram 42 necropsias, de indivíduos de 3 a 89 anos com TCE que morreram após acidente de trânsito, sendo que 12 imediatamente após (grupo 1) e 30 de três horas a sete dias após o trauma (grupo 2). No grupo 1 não foram encontradas alterações histopatológicas hipofisárias. No grupo 2, 13 (43%) de 30 casos apresentaram necrose adeno-hipofisária com extensão variando de 10 a 90%. Em oito deles, a área era maior que 50% (SALEHI *et al.*, 2007).

Em exames de ressonância magnética, alterações estruturais adeno-hipofisárias também foram identificadas em pacientes com TCE moderado ou grave. Maiya *et al.*, em 2008, em 41 pacientes, com menos de 62 horas pós-TCE, observaram alterações focais em 12 (30%): cinco com hemorragia e hemorragia/infarto, cinco com edema e abaulamento do diafragma do teto da sela túrcica, dois com sinal heterogêneo em adeno-hipófise e um com transecção parcial da haste (MAIYA *et al.*, 2008).

Daniel e Prichard, em 1975, relataram que a secção cirúrgica da haste hipofisária em humanos, para tratamento de diabetes ou câncer de mama, observada em quatro casos, causou necrose da adeno-hipófise de intensidade variável, 13 a 90% (DANIEL; PRICHARD, 1975).

Esses dados mostram que o TCE provoca alterações estruturais na adeno-hipófise com frequência elevada e intensidade variável, mas sempre parcial. O provável mecanismo envolvido é o comprometimento vascular, em nível de haste, por laceração, transecção, compressão ou espasmo pós-trauma, reduzindo a perfusão da adeno-hipófise, evoluindo para necrose. A lesão adeno-hipofisária não é total devido à dupla vascularização de parte da adeno-hipófise.

2.2 DAH PÓS-TCE EM ADULTOS

A primeira publicação relatando a associação TCE e hipopituitarismo foi feita em 1918, por Cyran. Por muito tempo, esta patologia foi considerada como uma situação rara.

Em 1961, Altman e Pruzanski relataram um caso de DAH pós-TCE e revisaram a literatura sobre o assunto. Os autores encontraram publicados somente 15 casos de DAH pós-TCE (ALTMAN; PRUZANSKI, 1961).

Em 1986, Edwards e Clark relataram seis casos de hipopituitarismo pós-TCE; em cinco o comprometimento neurológico era grave e em quatro eram do sexo masculino. Todos apresentaram DAH com múltiplas deficiências, e em alguns as manifestações clínicas surgiram vários anos após o trauma. Dois pacientes apresentaram DI. Em outra revisão da literatura, os mesmos autores identificaram 47 casos de DAH, sendo 36 (77%) do sexo masculino, descritos em 41 publicações. Dos 47 casos, cinco tinham idade entre 3 e 10 anos, 16 entre 11 e 19 anos e 26

acima de 19 anos. DI ocorreu em 23 (43%) dos 53 casos, sendo que nove deles foram transitórios (EDWARDS; CLARK, 1986).

Benvença *et al.*, em 2000, descreveram 15 casos de hipopituitarismo pós-TCE e realizaram nova revisão da literatura. Acrescentaram mais 314 casos de hipopituitarismo pós-TCE aos 53 das duas revisões anteriores, totalizando 367 pacientes. Os 15 casos dos autores foram identificados inicialmente pelas alterações endocrinológicas clínicas, e a maioria dos pacientes não teve comprometimento neurológico grave. Em oito dos 15 casos o TCE havia ocorrido há mais de 10 anos. A associação da DAH ao TCE, em seis casos, foi relato espontâneo; em nove esta relação precisou ser pesquisada. Alguns pacientes não se lembravam do TCE, sendo o fato informado por familiares. Se não fosse realizada esta busca ativa de TCE prévio, esses pacientes teriam sido diagnosticados como hipopituitarismo de causa idiopática (BENVENÇA *et al.*, 2000). Este achado, associado à casuística elevada encontrada pelos autores, determinou uma revisão da prevalência de DAH pós-TCE. A partir desse trabalho, as publicações na literatura deixaram de contemplar somente relatos de casos e passaram a envolver trabalhos de coorte em grupos de risco para DAH pós-TCE.

Lieberman *et al.*, em 2001, em estudo transversal de 70 adultos (46 masculinos), com idades entre 18 e 58 anos, tempo de evolução pós-TCE de 1 mês a 23 anos (mediana de 13 meses), realizaram dosagens basais de TSH, T₄-L, IGF-1, PRL, testosterona e teste do ACTH, complementadas, quando necessário, com testes de estímulo com glucagon, L-Dopa, TRH e GnRH, identificaram DAH em 48 casos (69%), dos quais 36 (51%) com deficiência isolada e 12 (17%) com deficiência múltipla (LIEBERMAN *et al.*, 2001).

Agha *et al.*, em 2004, realizaram estudo de coorte transversal de 102 pacientes, com idades entre 15 e 65 anos, com TCE moderado ou grave, de 3 a 13, pela Escala de Coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale* - GCS) (TEASDALE; JENNETT, 1974), avaliados de seis a 36 meses após o TCE, com dosagens hormonais e questionário de qualidade de vida. Encontraram 29 pacientes (28%) com DAH, dos quais 79% da forma isolada e 21% da múltipla. Deficiência de hormônio de crescimento (DGH) foi diagnosticada em 11 pacientes (10,7%) e baseou-se na presença de valores baixos de GH em dois testes provocativos. Insuficiência adrenal (IA) ocorreu em 13 pacientes (12,7%), e o diagnóstico baseou-se na presença de valores baixos de cortisol em dois testes de estímulo, teste da hipoglicemia insulínica (ITT) e teste do ACTH.

Hipogonadismo (HG) foi observado em 10 pacientes (11,8%) e de hipotireoidismo (HT) em apenas um paciente. Hiperprolactinemia (HPRL) ocorreu em 12 casos. Não foi observada associação entre frequência de DAH e intensidade do comprometimento neurológico, avaliado pela escala de Glasgow e alterações na tomografia computadorizada de crânio (TC) (AGHA *et al.*, 2004a).

Aimaretti *et al.*, em 2004, em estudo transversal, avaliaram apenas dados laboratoriais de 100 pacientes com TCE de grau leve a grave e 40 pacientes com hemorragia subaracnoide por ruptura de aneurisma, três meses após o evento neurológico. A média de idade dos pacientes era 37,1 anos. Nos pacientes com TCE, DAH ocorreu em 35 pacientes (35%), dos quais 25% com deficiência isolada e 10% com múltipla; DGH ocorreu em 21%, IA em 8% e HT em 5% (AIMARETTI *et al.*, 2004). Em 2005, Aimaretti *et al.* apresentaram novos dados em 70 dos 100 pacientes, utilizando os mesmos critérios de avaliação, doze meses pós-TCE; encontraram DAH em 23%, dos quais 56% na forma isolada e 44% na múltipla: DGH em 20%, hipotireoidismo em 6% e AI em 7%. Os dados mostram uma diminuição da prevalência da DAH do 3.º para o 12.º mês, porém mantendo as alterações específicas em valores semelhantes (AIMARETTI *et al.*, 2005).

Leal-Cerro *et al.*, em 2005, realizaram estudo transversal de 170 adultos com TCE grave (Glasgow ≤ 8), de um a cinco anos após o acidente. Dosagens hormonais basais foram realizadas nos 99 pacientes que apresentaram respostas sugestivas de DAH em questionário específico. Testes provocativos para GH foram feitos em 44 pacientes com respostas sugestivas de DGH em questionário específico e com IGF-1 $< 200 \mu\text{g/L}$. Os autores diagnosticaram DAH em 42 pacientes (24,7%), dos quais 64% com deficiência isolada e 36% com múltipla (DGH 5,8%, HT 5,8%, IA 6,4%, HG 17%); e DI 1,7%. Embora tenham avaliado pacientes com TCE grave, os resultados apresentam a limitação de não terem sido realizados exames em todos os pacientes (LEAL-CERRO *et al.*, 2005).

Klose *et al.*, em 2007, realizaram estudo de coorte, transversal, de 104 pacientes (18 a 64 anos), 10 a 27 meses pós-TCE de grau leve a grave. A TC estava alterada em 85% dos casos. O valor do GCS era classificado como grave em 40 pacientes, moderado em 20 e leve em 44. Os resultados encontrados foram: DAH em 16 pacientes (15%) dos quais 63% com deficiência isolada e com 35% múltipla. A frequência do tipo de alteração foi: DGH 15%, HT 2%, IA 5%, HG 2% e DI 2%. Fatores preditivos

para DAH identificados foram: sexo feminino, IMC elevado, gravidade do TCE, entubação traqueal e internação prolongada (KLOSE *et al.*, 2007).

Em uma revisão sistemática realizada por Schneider *et al.*, em 2007, incluindo 1.137 pacientes de 19 estudos, foi observada uma frequência média de DAH de 27,5%, variando de 15 a 68% (SCHNEIDER *et al.*, 2007).

Tanriverdi *et al.*, em 2006, avaliaram 52 pacientes adultos (43 homens), de 17 a 65 anos; observaram, após 12 meses do TCE, uma ocorrência de DAH de 51%, dos quais 81% de deficiência isolada e 19% de múltipla. Os tipos de deficiência observados foram: DGH em 32,7%, IA em 19,2% e HT em 5,8% (TANRIVERDI *et al.*, 2006). Com três anos de acompanhamento, Tanriverdi *et al.*, em 2008, em avaliação de 30 adultos do grupo inicial de 52, observaram que muitos pacientes tiveram recuperação espontânea da DAH (TANRIVERDI *et al.*, 2008c). Van Der Eerden *et al.* em 2010, fizeram um estudo retrospectivo, de coorte de 107 adultos, com TCE ocorrido de três a 30 meses antes e encontraram apenas um paciente com IA parcial (VAN DER EERDEN *et al.*, 2010).

Em uma revisão de 14 publicações originais, envolvendo 931 pacientes adultos, avaliados 12 meses ou mais pós-TCE, Koskhooern *et al.*, em 2010, verificaram diferença acentuada da prevalência de DAH. DGH variou de 2 a 39%, HT de 0 a 19%, IA de 0 a 60% e HG de 0 a 19%. Segundo os autores, a variabilidade desses percentuais estaria ligada a: tempo decorrido entre o TCE e a investigação, tipo e severidade da lesão cerebral, tipos de testes de estímulos utilizados e critérios diagnósticos de DAH (KOKSHOORN *et al.*, 2010).

2.3 DAH PÓS-TCE EM CRIANÇAS

Por muitos anos, DAH pós-TCE em crianças foi também considerada uma situação rara. As publicações foram por muito tempo exclusivamente relato de casos (PAXSON; BROWN, 1976; MILLER; KAPLAN; GRUMBACH, 1980; EIHOLZER *et al.*, 1986; YAMANAKA *et al.*, 1993; MARIANI *et al.*, 1996; BARBEAU *et al.*, 1998), secundários a acidente de trânsito, maus tratos, queda, esporte e tocotraumatismo.

Acerini *et al.*, em 2006, em revisão de literatura referente ao período de 1976 a 2004, abrangendo 10 publicações, analisaram 20 casos de DAH pós-TCE em

crianças com menos de 16 anos, investigadas de um a 42 anos após o trauma. DGH foi a alteração mais prevalente (85%), seguida de HT (80%), HG (75%) e IA (50%) (ACERINI *et al.*, 2006). O diagnóstico foi geralmente tardio, em média cinco anos após o TCE (ACERINI; TASKER, 2007). A causa mais frequente de consulta foi retardo de crescimento seguido de alterações de puberdade.

Em 2006, Einaudi *et al.* publicaram estudo de coorte de 52 crianças (42 do sexo masculino) vítimas de TCE. A pesquisa tinha duas estratégias: avaliação retrospectiva de 22 pacientes, de 1,2 a 18 anos de idade e 0,7 a 7,25 anos após TCE; e outra, prospectiva, inicialmente de 30 pacientes, de 0,25 a 15,5 anos de idade, 26 avaliados no 6.º mês e 20 no 12.º mês após o TCE. No estudo retrospectivo, quatro dos 22 pacientes (18%) apresentaram DAH: um com panhipopituitarismo, um com DGH, um com HG e um com puberdade precoce. No estudo prospectivo, na admissão, sete dos 30 apresentaram síndrome do T3 baixo de evolução transitória, um paciente apresentou clínica de IA no 6.º mês confirmada laboratorialmente no 12.º mês e um paciente apresentou DGH (velocidade de crescimento (VC) diminuída e teste de estímulo alterado) (EINAUDI *et al.*, 2006).

Niederland *et al.*, em 2007, fizeram um estudo transversal de 26 crianças (17 meninos) com média de idade de $11,47 \pm 0,75$ anos, vítimas de TCE moderado ou grave ocorrido $30,6 \pm 8,3$ meses antes, e as compararam a um grupo controle, pareado por idade, constituído por 21 crianças baixas sem DGH. DAH foi diagnosticada em 61% dos pacientes. DGH, caracterizada por resposta inadequada em dois testes provocativos, ocorreu em 42%. A média dos valores de GH no teste da L-DOPA do grupo com TCE foi menor do que a do grupo controle; entretanto, no ITT não se observou diferença entre os grupos. Valores de cortisol basal e de pico no ITT e de T4-L e T3-T foram diferentes em relação ao grupo controle, porém os valores basais de TSH e de pico no TRH não apresentaram diferença entre os grupos (NIEDERLAND *et al.*, 2007).

Poomthavorn *et al.*, em 2008, em estudo transversal, avaliaram 54 de 117 crianças com TCE grave (Glasgow ≤ 8) atendidas em um período de 10 anos. Quatro apresentavam diagnóstico prévio de DAH e estavam em tratamento no início do estudo. Nas outras 50, foi aplicado questionário de saúde infantil (*The Heath Institute, New England Medical Center*, 1996), respondido pelos pacientes ou pais (se criança menor de 12 anos). Deste grupo foram selecionados para investigação hormonal 29 pacientes com suspeita de DAH, de acordo com os dados do questionário. A idade

no momento do TCE variou de 0,25 a 16,8 anos, e o TCE tinha ocorrido de 0,9 a 8,5 anos antes do estudo. Dos 29 indivíduos, cinco apresentaram DAH: três (10%) com resposta subnormal de cortisol no teste do glucagon (porém com cortisol basal normal), um com HT (3%) e uma menina com puberdade precoce central. Nenhum dos indivíduos apresentava DGH (POOMTHAVORN; MAIXNER; ZACHARIN, 2008).

Khadr *et al.*, em 2010, fizeram estudo transversal de 33 pacientes (27 do sexo masculino) de 5,4 a 21,7 anos, que, no momento do acidente, apresentavam idade entre 0,6 e 14,1 anos e tempo pós-TCE de 1,4 a 7,8 anos. Os autores diagnosticaram DAH em 13 pacientes (39%), sendo múltipla em quatro. DGH estava presente em sete, porém apenas em um a VC era baixa e foi indicado tratamento com rhGH. Esses autores não observaram diferenças significativas entre os indivíduos com pico de GH baixo com os com pico normal em relação à estatura, ao peso e ao IMC. Nove (27%) apresentavam alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, dos quais cinco de grau leve. Não encontraram nenhum caso de HT. Apesar da elevada prevalência de DAH, as manifestações endocrinológicas clínicas não eram significativas (KHADR *et al.*, 2010).

Moon *et al.*, em 2010, elaboraram um estudo transversal de 20 de 127 crianças internadas numa unidade de terapia intensiva por TCE, num período de cinco anos. Na época do TCE suas idades variaram de 4,2 a 10,3 anos e, na ocasião do estudo, de 9,2 a 23,2 anos. Apenas um paciente apresentava DAH; porém os autores basearam-se tão somente em dosagens hormonais basais e nenhum paciente foi submetido a teste de estímulo para GH e (ou) cortisol e nenhum com avaliação da VC (MOON *et al.*, 2010).

Kaulfers *et al.*, em 2010, avaliaram prospectivamente 31 crianças de 1,5 a 18 anos, vítimas de TCE moderado ou grave (GCS ≤ 12). Em 27 pacientes o início da pesquisa ocorreu imediatamente após o trauma; em três entre o 2.º e 3.º mês e em um, após o 6.º mês. As avaliações clínico-laboratoriais foram realizadas entre a 1.ª e 5.ª semanas e aos 3.º, 6.º e 12.º meses pós-TCE. No 6.º mês observaram 75% de alterações hormonais, o que pode ser explicado pela metodologia aplicada nesta fase. A elevação noturna de TSH estava diminuída em 11 pacientes e todos apresentavam T₄-L no tercil inferior; porém apenas um foi tratado com L-T₄ por ser sintomático; três pacientes apresentavam secreção noturna de GH diminuída, porém com valores de IGF-1 normais. A frequência de DAH no 12.º mês foi de 29%: puberdade precoce em

três (15%), seguida de HT em 2 (9%) e DGH em 1 (5%). Três pacientes apresentaram DI transitório (KAULFERS *et al.*, 2010).

Em 2008, McDonald *et al.* realizaram uma análise de um banco de dados de pacientes tratados com rhGH (*Pfizer International Growth Database; KIGS – Kabi International Growth Study*). De 23.863 casos de DGH, 141 foram classificados como DGH pós-TCE. Na comparação entre os DGH pós-TCE e com os com DGH idiopático, observaram VC menor nos primeiros (3,8 vs 4,4cm/ano) e pico de GH também menor (3,55 vs 5,95ng/mL). Outras diferenças encontradas foram: maior número de deficiência múltipla (36,2 vs 8,9%); as deficiências associadas mais frequentes foram: HT (30,5%), IA (23,9%), HG (16,9%) e DI (9,3%). Segundo os autores, o achado mais importante foi frequência muito baixa de casos de DGH pós-TCE, sugerindo que esta etiologia está sendo subdiagnosticada, uma vez que a ocorrência de TCE é elevada e os estudos confirmam que muitos casos evoluem com DGH (McDONALD *et al.*, 2008).

2.4 DAH E HIPOFISITE AUTOIMUNE

Os mecanismos propostos para explicar DAH pós-TCE são: efeito direto e indireto do trauma sobre hipotálamo e hipófise e alterações de perfusão sanguínea da adeno-hipófise, levando a infarto e (ou) hemorragia, por lesão vascular e (ou) compressão pela hipertensão endocraniana. Entretanto, há casos de DAH de manifestação tardia, com período longo de funcionamento normal da adeno-hipófise após o TCE, que não podem ser explicados pelos mecanismos citados anteriormente.

Tanriverdi *et al.*, em 2008, em avaliação de 29 adultos, 25 homens, com idade de $36,5 \pm 2.3$ anos, três anos após o TCE, identificaram anticorpo anti-hipófise (APA) positivo em 13 de 29 (45%), enquanto no grupo controle de 60 indivíduos foi ausente. A frequência de DAH foi de 28%, e neste grupo a frequência de APA positivo foi de 46%. No grupo sem DAH, a frequência foi de 13%. Esses dados sugerem a presença de mecanismo autoimune associado a DAH pós-TCE (TANRIVERDI *et al.*, 2008a).

Os dados apresentados demonstram a necessidade de mais estudos para confirmação da hipótese de hipofisite autoimune como mecanismo de lesão secundária da hipófise, pós-TCE, para explicação das formas de DAH de manifestação tardia.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 DELINEAMENTO

Trata-se de estudo de coorte prospectivo, com avaliação clínica e laboratorial sistemática.

3.2 CASUÍSTICA

Foram avaliados 48 crianças e adolescentes, com idades entre 2,1 e 19,6 anos (mediana de 10,3), admitidos no Hospital Universitário Cajuru, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, em Curitiba, no período entre março de 2007 e janeiro de 2009, com TCE fechado, que apresentaram manifestações neurológicas agudas e (ou) alterações na TC. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A, constituído de 17 pacientes (14 masculinos), acompanhados por um período menor que 12 meses devido a abandono e Grupo B, constituído de 31 pacientes (15 masculinos) acompanhados por um período de 0 a 52 meses. O período de 12 meses de acompanhamento para separação dos dois grupos foi estabelecido devido a ser este o período mínimo para maior confiabilidade do cálculo da velocidade de crescimento. Na evolução, os pacientes do grupo B foram subdivididos em Subgrupo B1 (com DAH) e Subgrupo B2 (sem DAH até o encerramento do estudo). Vinte e três pacientes continuaram em seguimento regular até a conclusão deste trabalho.

Quatro pacientes apresentavam morbidade relevante prévia no início do estudo: paciente 51, masculino, 15 anos, puberdade completa, com obesidade (IMC >2 DP) e Diabetes *mellitus* tipo 2, em tratamento com cloridrato de metformina; paciente 38, feminina, 18,7 anos, puberdade completa, apresentava obesidade central e *acantosis nigricans* acentuada, porém com IMC na faixa de normalidade; paciente 47, masculino, 3,5 anos, fazia acompanhamento prévio por déficit de atenção e hiperatividade, porém sem uso de medicação na internação e paciente 32, masculino, 16,4 anos, puberdade completa, apresentava baixa estatura (escore Z de estatura -2,62).

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idades entre 2 e 20 anos, internados por TCE fechado, com manifestações neurológicas agudas (alteração do nível de consciência, da memória, convulsão, otorragia e otorrêia) e (ou) alterações na TC (fratura craniana, hematoma, hemorragia subaracnóidea, edema cerebral, concussão, desvio de linha média e pneumoencéfalo).

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes com doença prévia do sistema nervoso central, história de crise convulsiva anterior ao TCE ou em uso crônico ou na pré-admissão hospitalar de drogas que poderiam interferir na fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise (Apêndice 1).

3.5 METODOLOGIA

3.5.1 Avaliação neurológica e do trauma

Foram investigados: causa do trauma, região do crânio diretamente traumatizada no TCE, eixo de deslocamento do encéfalo, ocorrência de perda de consciência no momento do trauma, grau de comprometimento de consciência na admissão, outras alterações neurológicas e presença de lesões extracranianas.

Para definir o eixo de deslocamento do encéfalo, se anteroposterior ou lateral, levou-se em conta a área craniana lesada, identificada pelo exame clínico e (ou) pelos exames de imagem (RX de crânio e TC).

O nível de consciência, no momento da admissão e durante a internação, foi avaliado pelo médico da equipe de neurocirurgiões do Hospital Cajuru, pela GCS.

Nas crianças abaixo de 5 anos foi utilizada a GCS adaptada à criança (Anexo 2). Valores de 13 a 15 foram considerados sem ou com comprometimento neurológico leve, 9 a 12 comprometimento moderado e 3 a 8 comprometimento grave.

TC foi realizada, no momento da admissão, em todos os pacientes e repetida durante a internação, quando necessário.

Para avaliação de sequelas neurológicas foi utilizada a Escala de Alta de Glasgow (*Glasgow Outcome Scale* - GOS) (JENNETT; BOND, 1975), no momento da alta e no seguimento. Os valores variam de 1 a 5, sendo: 1 - morte, 2 - estado vegetativo persistente, 3 - desabilidade severa, 4 - desabilidade moderada e 5 - sem sequelas (Anexo 3).

3.5.2 Avaliação endócrinológica

Duas estratégias foram utilizadas para diagnóstico da DAH pós-TCE: a primeira, baseada em investigação laboratorial sistemática em todos os pacientes na internação e no acompanhamento no 1.º ano pós-TCE, complementada com avaliação clínica, e a segunda fundamentada em dados clínicos, auxológicos e resposta clínica e laboratorial à terapêutica hormonal específica.

3.5.2.1 Avaliação endócrinológica clínica

Durante a internação o pesquisador avaliou a presença de sinais e sintomas compatíveis com DI (poliúria e polidipsia) e IA (hipoglicemia, hipotensão arterial ortostática, síncope e choque persistente sem resposta à expansão da volemia e uso de drogas vasoativas). Quando o paciente tinha condição de manter-se em posição ortostática, peso e estatura foram obtidos em balança antropométrica, mecânica, marca Filizola® (Filizola S.A. Pesagem e Automação, São Paulo, Brasil), com variação de 0 a 150 kg, 95 a 150 cm e sensibilidade de 0,1kg e 0,5cm, respectivamente. O estágio de puberdade foi avaliado considerando os critérios de puberdade de Tanner (MARSHALL; TANNER, 1969; 1970) e orquímetro de Prader.

Após a alta, os pacientes foram encaminhados à Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP), do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFRP), em Curitiba, para reavaliação clínica, no prazo máximo de 30 dias.

Trimestralmente após o acidente, eram agendadas consultas para controle clínico (sempre realizadas pelo investigador principal). Em todas as consultas, eram investigados: presença de sintomas e sinais sugestivos de IA, HT, DGH e DI e uso de medicamentos que poderiam interferir nos resultados dos valores hormonais (Apêndice 1); concomitantemente, eram avaliados: presença de sequelas neurológicas (GOS), estágio puberal, peso e estatura. O peso era medido em balança antropométrica mecânica, para crianças e adultos, marca Filizola[®], com sensibilidade de 0,1kg. A estatura era aferida, com o paciente em pé, utilizando-se o estadiômetro Tonelli[®] (Tonelli Equipamentos Médicos Ltda., Criciúma, SC, Brasil), com sensibilidade de 0,1cm. A VC era calculada em intervalos mínimo de seis e máximo de 12 meses.

Foram considerados pré-puberes meninas sem telarca e meninos com testículos com volume <4ml. Puberdade completa foi considerada no sexo feminino, a presença de desenvolvimento mamário M4 ou M5, pubarca P5 e menarca; e no sexo masculino, testículos \geq 20ml e pubarca P5.

Para determinação dos escores Z de peso, estatura e índice de massa corporal (IMC) utilizou-se o Programa Epi InfoTM, versão 3.5.1, com os dados do CDC 2000 (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC, Atlanta, GA 30333, USA; site: <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/>). Para cálculo da velocidade de crescimento, utilizou-se o *Auxology Calculator Pfizer[®]* (*Pfizer Endocrine Care*) segundo referências de Tanner e Whitehouse (TANNER; WHITEHOUSE, 1976).

Os pacientes com VC diminuída foram avaliados clinicamente e quando necessário laboratorialmente para exclusão de doença crônicas e de síndromes genéticas.

3.5.2.2 Avaliação endocrinológica laboratorial

Nas primeiras seis horas após a admissão e na manhã do dia da alta hospitalar, eram coletadas amostras de sangue para dosagens de cortisol, ACTH,

tiroxina total (T_4 -T), tiroxina livre (T_4 -L), triiodotironina total (T_3 -T), globulina ligadora de tiroxina (TBG), fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1) e prolactina (PRL).

Nos 3.^o e 12.^o meses após o trauma, com o paciente em jejum > 10 horas, entre 7h30 e 8h30, foram coletadas amostras de sangue para dosagens basais de glicemia, cortisol, T_4 -T, T_4 -L, TSH, TBG, IGF-1, hormônio de crescimento (GH) e PRL. Em seguida, era administrada insulina regular (Novolin[®], Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dinamarca), na dose de 0,1UI/kg, iv, *in bolus* (ITT) e hormônio liberador de tireotrofina (TRH) (Ferring[®], Ferring Pharmaceuticals, Kiel, Alemanha), na dose de 200µg, iv, *in bolus* (Teste do TRH). Amostras sequenciais de sangue eram colhidas aos 20, 40 e 60 minutos após administração de insulina e TRH, para dosagens de glicemia, cortisol, GH, TSH e PRL. Considerou-se hipoglicemia adequada quando o valor de glicemia era <50mg/dl ou redução ≥50% do valor basal.

Nos pacientes com pico de GH <10ng/ml no ITT, realizou-se o teste da clonidina, em jejum >10 horas. Após coleta da amostra de sangue basal, administrava-se clonidina na dose de 4µg/kg, vo, máxima de 150µg, e amostras sequenciais de sangue eram colhidas aos 30, 60, 90 e 120 minutos para dosagem de GH.

Dosagens de ACTH (0', 20', 40' e 60') foram realizadas quando o pico de cortisol foi <18µg/dl em 2 ITTs. Nos pacientes com pico de ACTH <45pg/ml, nestes ITTs, realizou-se o teste do hormônio liberador de ACTH (CRH). Após jejum >10 horas, coletava-se amostra de sangue basal e em seguida administrava-se CRH (Ferring[®] Ferring Pharmaceuticals, Kiel, Alemanha), na dose de 100µg, iv, *in bolus*. Amostras sequenciais de sangue eram colhidas nos tempos 10, 20, 30, 40, 60 e 90 minutos após o CRH. Em todas as amostras foram dosados cortisol e ACTH.

Após o primeiro ano, eram agendadas consultas trimestrais para reavaliação clínica, auxológica, dosagens de T_4 -T, T_4 -L e IGF-1 e, quando indicados, eram realizados outros exames complementares.

Com exceção das dosagens de glicose, todas as amostras de sangue para dosagens hormonais foram coletadas em tubo BD Vacutainer[®] (BD Plymouth, UK) sem anticoagulante. Após coagulação, o soro foi separado em 3 ou 4 alíquotas de 1ml, e estocadas a -20°C, para posterior análise. Para dosagem de glicemia o sangue era colocado em frasco com fluoreto de sódio e EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético).

A idade óssea foi determinada de acordo com o método de Greulich & Pyle durante o acompanhamento (GREULICH; PYLE, 1959).

Os valores de glicemia foram determinados pelo método da Hexoquinase/G-6-PDH, por *kit* comercial, no analisador ARCHITECT CI 8200 (ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, 60064, EUA).

Todas as determinações hormonais e de anticorpos antitireoide foram realizadas por processo automatizado de imunoensaio por quimioluminescência.

ACTH, TBG, GH e IGF-1 foram dosados por *kit* comercial, no analisador IMMULITE[®] 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., United Kingdom). Os respectivos coeficientes de variação interensaio (%) foram 6,1-10,0 (ACTH), 6,5-13,6 (TBG), 4,2-6,6 (GH) e 3,7-8,1 (IGF-1). Sensibilidade analítica foram 5pg/mL, 1,6µg/mL, 0,01ng/mL e 20ng/mL, respectivamente. As dosagens de IGF-1 das amostras da internação e do primeiro ano de acompanhamento foram realizadas no mesmo momento.

Cortisol, T₄-T, T₄-L, T₃-T, TSH, PRL e anticorpo antitireoperoxidase (ATPO) foram dosados por *kit* comercial, no analisador ARCHITECT[®] CI 8200 (ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, 60064, EUA). Os respectivos coeficientes de variação interensaio (%) foram 2,5-7,7 (cortisol), 3,1-7,3 (T₄-T), 3,6-7,8 (T₄-L), <10 (T₃-T) 1,7-5,3 (TSH) 3,3-4,7 (PRL), 2,5-9,8 (ATPO). Sensibilidade analítica foram de 5pg/mL, ≤1,0µg/dL, ≤0,4ng/dL, ≤0,25ng/ml, ≤0,01 µUI/ml, 0,6ng/mL e 5,0 IU/mL, respectivamente.

Foram considerados valores normais de cortisol (µg/dl): na admissão, valores ≥33 (STEWART, 2008); e nos testes (ITT e CRH) ≥18 (MELMED; KLEINBERG, 2008b); e de ACTH, valores ≥45pg/ml na admissão e nos testes de ITT e CRH, conforme informações do fabricante (*Siemens Medical Solutions Diagnostics*).

Consideraram-se valores de referência de T₄-T, T₄-L e TSH, segundo Fisher e Grueters, apresentados na tabela 1 (FISHER; GRUETERS, 2008). Os valores de referência TBG foram 13 a 27µg/ml, conforme informações do fabricante (Siemens Medical Solutions Diagnostics). A resposta do TSH após o estímulo com TRH foi considerada normal utilizando-se três critérios diferentes: pico máximo ≥9µUI/ml (SPENCER *et al.*, 1993), um delta (Δ) ≥7µUI/ml (GAR BUTT *et al.*, 1991) ou aumento ≥8 vezes do valor basal (SPENCER *et al.*, 1993; DOI *et al.*, 2007). Considerou-se como hiper-resposta de TSH ao TRH valor de pico >25µUI/ml (FAGLIA *et al.*, 1972; DOI *et al.*, 2007).

TABELA 1 - VALORES DE REFERÊNCIA NORMAL DE TSH, T₄-T E T₄-L POR FAIXA DE IDADE

IDADE	TSH (μUI/ml)	T ₄ -T (μg/dl)	T ₄ -L (ng/dl)
Nasc	1-20	6,6-15,0	1,2-2,2
1-7 dias	1-39	11-22	2,2-5,3
1-4 sem	0,5-6,5	8,2-17	0,9-2,3
1-12 meses	0,5-6,5	5,9-16	0,8-2,1
1-5 anos	0,6-6,3	7,3-15	0,8-2,0
6-10 anos	0,6-6,3	6,4-13	0,8-2,0
11-15 anos	0,6-6,3	5,5-12	0,8-2,0
16-20 anos	0,5-6,0	4,2-12	0,8-2,0
21-50 anos	0,5-6,0	4,3-12	0,9-2,5

FONTE: Fisher Grueters (2008), modificado

Foram considerados valores normais de GH nos testes de estímulo (ITT e clonidina) pico ≥ 7 ng/ml nos pacientes pré-puberes, ≥ 10 ng/ml nos pacientes em puberdade (SOCIETY, 2000; GANDRUD; WILSON, 2004; KOKSHOORN *et al.*, 2010) e ≥ 5 ng/ml nos pacientes com puberdade completa. Considerou-se hiper-resposta de GH valor de pico > 30 ng/ml (KAPLAN *et al.*, 1968; GANDRUD; WILSON, 2004).

Foram considerados valores de referência de IGF-1, para idade e sexo, segundo Elmlinger *et al.* (2004) (Tabelas 2 e 3).

TABELA 2 - VALORES DE REFERÊNCIA DE NORMALIDADE DE IGF-1 PARA O SEXO MASCULINO, POR IDADE

IDADE (anos)	VALORES MASCULINOS DE IGF-1 (ng/ml)				
	-2 DP	-1 DP	Média	+1 DP	+2 DP
1	54	85	134	211	333
2	50	79	125	196	309
3	48	76	119	187	294
4	48	75	118	184	288
5	49	76	119	189	291
6	51	80	124	194	302
7	51	80	125	195	305
8	57	89	139	216	335
9	66	102	159	245	380
10	79	122	188	289	446
11	99	152	233	357	547
12	129	197	301	460	701
13	170	256	388	586	886
14	212	316	470	700	1043
15	232	341	500	734	1077
16	224	324	468	676	978
17	196	279	398	566	807
18	167	235	330	463	649
19	145	201	278	386	534
20	131	179	246	337	463
21/25	115	151	199	262	345

FONTE: Elmlinger *et al.* (2004)

TABELA 3 - VALORES DE REFERÊNCIA DE NORMALIDADE DE IGF-1 PARA O SEXO FEMININO, POR IDADE

IDADE (anos)	VALORES FEMININOS DE IGF-1 (ng/ml)				
	-2 DP	-1 DP	Média	+1 DP	+2 DP
1	54	85	134	211	333
2	50	79	125	196	309
3	48	76	119	187	294
4	48	75	118	184	288
5	49	76	119	189	291
6	51	80	124	194	302
7	61	93	140	212	321
8	69	103	155	233	349
9	80	119	178	265	395
10	96	142	210	311	460
11	120	176	256	381	559
12	152	222	324	473	691
13	187	270	391	565	817
14	219	312	446	636	908
15	235	331	467	659	930
16	225	314	438	610	850
17	192	264	363	500	689
18	160	218	296	403	548
19	136	183	247	332	447
20	121	162	217	290	389
21/25	115	151	199	262	345

FONTE: Elmlinger *et al.* (2004)

Consideraram-se valores normais de PRL: 5 a 27ng/ml para o sexo feminino e 3 a 20ng/ml para o sexo masculino, conforme informações do fabricante (Abbott Laboratórios do Brasil).

3.5.3 Avaliação imunológica

Nos pacientes do Grupo B, foi realizada pesquisa de anticorpos antitireoperoxidase (ATPO). Valores de ATPO foram considerados negativos quando <5,6UI/ml, conforme informações do fabricante (Abbott Laboratórios do Brasil). Também, no Grupo B foram realizadas pesquisas de anticorpos APA e anticorpos anti-hipotálamo (AHA) em amostras de soro estocadas a -20°C, obtidas na admissão e, anualmente, durante o acompanhamento. Todas as dosagens de anticorpos APA e AHA foram realizadas no mesmo momento, nos respectivos ensaios (DE BELLIS *et al.*, 2011b).

Para avaliação de presença de APA e AHA, utilizou-se o método de imunofluorescência indireta, em secções criostáticas de hipófise de babuíno jovem, fornecidas por Halifax spa (Polverara, Pordenone, Italy), e de hipotálamo de babuíno

jovem por Biomedis srl (Roma, Italy) (DE BELLIS *et al.*, 2008), e anticorpo IgG-antihumano de cabra, conjugado a isothiocianato-fluoresceína para detecção de APA e AHA. A avaliação de anticorpos foi realizada no Laboratório do Departamento de Medicina e Cirurgia Clínica Experimental da Second University of Naples, Naples, Italy, sob chefia da Professora Annamaria De Bellis.

Valores de anticorpo anti-hipófise em diluições de soro iguais ou maiores que 1:8 foram considerados como positivos (DE BELLIS *et al.*, 2008; DE BELLIS *et al.*, 2011b).

3.5.4 Critérios para definição de DAH

Foi considerada DGH quando o paciente, pré-púbere ou em puberdade, apresentava VC < percentil 25, para idade e sexo, e valor de VC > que o percentil 25 e aumento do IGF-1 durante o uso de hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH), na dose de 0,033mg/kg/dia. Esta dose está dentro do recomendado na literatura, 0,025 a 0,050mg/kg/dia (REITER; ROSENFELD, 2008; ROSENFELD; CONHEN, 2008). A medicação foi fornecida pela Secretaria Estadual de Saúde do Paraná. Nos pacientes com puberdade completa não foi avaliada clinicamente a possibilidade de DGH.

Foi considerado HT central quando o paciente apresentava clínica compatível com HT (diminuição da sensação de bem-estar, baixa do rendimento escolar, impotência coeundi, diminuição da memória), redução dos valores de T₄-T e T₄-L com TSH basal na faixa normal, melhora das manifestações clínicas e aumento dos valores de IGF-1 com o uso de levotiroxina (L-T₄).

Foi considerada IA central quando o paciente apresentava picos de cortisol <18µg/dl e ACTH <45pg/ml, em 2 ITTs e no teste do CRH. Definiu-se como IA sintomática, quando o paciente apresentava o perfil laboratorial acima acompanhado de hipotensão arterial ortostática ou síncope sem outra patologia concomitante e que se resolviam com o uso de glicocorticoide.

3.5.5 Ética em pesquisa

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Registro CEP: 1193.041/2006-04). Em todos os casos, o paciente ou o seu responsável legal assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1), de acordo com a Resolução 196/96 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

3.5.6 Análise estatística

Quanto às variáveis descontínuas, foram testadas as possíveis diferenças entre os grupos por meio do teste exato de Fisher ou Qui-quadrado.

As eventuais diferenças entre as variáveis contínuas foram testadas utilizando-se a análise de variância (ANOVA) com delineamento inteiramente ao acaso e esquema fatorial, e complementadas, quando necessário, por testes de médias. Foi somado o valor cinco à variável IGF1, com o propósito de restaurar a normalidade da variável.

Em todos os testes foram considerados como diferença significativa valores de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 INTERNAÇÃO

4.1.1 Características gerais, dados auxiológicos e neurológicos dos pacientes dos Grupo A e B na internação

As principais características dos pacientes estudados, no momento da internação, são apresentadas na tabela 4. O grupo total é apresentado como A+B. Os pacientes que fizeram seguimento ambulatorial menor que 12 meses constituem o Grupo A e aqueles com acompanhamento de 12 ou mais meses constituem o Grupo B.

A idade do Grupo A+B variou de 2,1 a 19,6 anos, com mediana de 10,3. Quanto à idade, não houve diferença significativa entre os Grupos A e B (Tabela 4).

No Grupo A+B houve predomínio do sexo masculino (60%), sendo que no grupo A foi maior (82%); no Grupo B não se observou esta diferença (48% de masculino). Houve diferença significativa entre os Grupos A e B (Tabela 4).

As variáveis estatura, peso e IMC não apresentaram diferença significativa entre os Grupos A e B (Tabela 4).

Na internação (Grupo A+B), 26 pacientes (54%) eram pré-púberes, 7 (15%) em puberdade e 15 (31%) com puberdade completa. Não houve diferença estatística significativa quanto ao estágio de puberdade entre os Grupos A e B (Tabela 4).

TABELA 4 - IDADE, ESTATURA, PESO, IMC EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), SEXO E ESTÁDIO DE PUBERDADE DOS PACIENTES NA INTERNAÇÃO, TEMPO DE ACOMPANHAMENTO EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) E RESULTADOS DA ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE OS GRUPOS A e B

	GRUPO A + B (n=48)	GRUPO A (n=17)	GRUPO B (n=31)	A vs B
Idade (anos)	10,3 (2,1-19,6)	9,9 (2,1-19,6)	11,1 (2,4-18,6)	ns
Sexo				
Masculino	29	14	15	p<0,05
Feminino	19	3	16	
Estatura (Escore Z)	-0,29 (-2,62-1,56)	0,25 (-1,99-1,56)	-0,32 (-2,62-1,23)	ns
Peso (Escore Z)	-0,24 (-3,00-2,64)	0,36 (-1,77-2,14)	-0,39 (-3,00-2,62)	ns
IMC (Escore Z)	-0,32 (-2,21-2,24)	0,15 (-2,04-1,74)	-0,43 (-2,21-2,24)	ns
Puberdade				
Ausente	26	10	16	ns
Incompleta	7	3	4	
Completa	15	4	11	
Acompanhamento (meses)	25,3 (0-51,6)	0 (0-6,0)	38,1 (12,1-51,6)	p<0,05

NOTA: ns - não significativo.

Acidente de trânsito foi a causa mais comum do TCE, ocorrendo em 33 pacientes (69%), seguido de queda em nove (19%) e outras em seis (12%): (compressão de crânio em 3, agressão em 2 e coice de cavalo em 1). Não houve diferença significativa quanto à causa do TCE entre os Grupos A e B (Tabela 5).

TABELA 5 - CAUSAS DO TCE, MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS, ALTERAÇÕES NA TC, PRESENÇA DE POLITRAUMATISMO, REALIZAÇÃO DE CIRURGIAS, TEMPO PARA MELHORA NEUROLÓGICA E TEMPO DE INTERNAÇÃO EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), CONDIÇÕES DE ALTA DOS PACIENTES E RESULTADOS DA ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE GRUPO A e B

	GRUPO A+B (n=48)	GRUPO A (n=17)	GRUPO B (n=31)	A vs B
Causa o TCE				
Trânsito	33	13	20	ns
Queda	9	1	8	
Outras	6	3	3	
Perda de Consciência no Trauma	25	7	18	ns
Escala de Glasgow na Admissão				
Leve	36	14	22	ns
Moderada	7	2	5	
Grave	5	1	4	
Eixo do Deslocamento Encefálico ⁽¹⁾				
Anteroposterior	34	12	22	ns
Lateral	12	5	7	
TC Alterada	26	7	19	ns
TC com Fratura de Crânio	19	4	15	ns
TC com Hematoma e (ou) Hemorragia Subaracnoide	15	5	10	ns
TC com Edema e (ou) Concussão Cerebral	11	2	9	ns
TC com Desvio de Linha Média	3	1	2	ns
TC com Pneumoencefalo	3	0	3	ns
Politraumatismo	12	7	5	ns
Otorragia	5	0	5	ns
Cirurgia Neurológica	4	2	2	ns
Cirurgia não Neurológica	9	4	5	ns
Tempo para Normalização Neurológica (dias)	2 (2-14)	2 (2-9)	2 (2-14)	ns
Tempo de Internação (dias)	5 (3-17)	5 (3-17)	5 (3-14)	ns
Escala de GOS na Alta ⁽²⁾				
5	44	16	28	ns
4	3	1	2	
3	1	0	1	

NOTA: ns - não significativo.

(1) Avaliação de 46 pacientes.

(2) Avaliação de 44 pacientes.

Nos acidentes de trânsito, os tipos de veículos envolvidos foram: carro em 12 (37%), bicicleta em 10 (30%), motocicleta em 8 (24%), ônibus em 2 (6%) e trator em 1 (3%). Não houve diferença significativa quanto ao tipo de veículo causador do TCE entre os Grupos A e B, como mostrado na tabela 6.

TABELA 6 - TIPO DE VEÍCULO ENVOLVIDO NO TCE, NOS GRUPOS A+B, A e B E RESULTADOS DA ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE GRUPO A e B

TIPO DE VEÍCULO	GRUPO A+B	GRUPO A	GRUPO B	A vs B
Carro	12	6	6	ns
Bicicleta	10	3	7	
Motocicleta	8	4	4	
Ônibus	2	0	2	
Trator	1	0	1	
TOTAL	33	13	20	

NOTA: ns - não significativo.

No Grupo A+B, perda de consciência no trauma ocorreu em 25 pacientes (52%). Não houve diferença significativa quanto à perda da consciência entre os Grupos A e B (Tabela 5).

O nível de comprometimento neurológico (Grupo A+B) no momento da internação, avaliado pela escala de GCS, foi classificado como leve em 35 pacientes (73%), moderado em 8 (17%) e grave em 5 (10%). Não houve diferença significativa quanto aos escores de GCS entre os Grupos A e B (Tabela 5).

Eixo de deslocamento encefálico foi avaliado em 46 pacientes (Grupo A+B): anteroposterior em 34 (74%) e lateral em 12 (26%). Em dois pacientes não foi possível definir o eixo do deslocamento. Não houve diferença significativa entre os Grupos A e B quanto ao eixo de deslocamento encefálico (Tabela 5).

Em 26 pacientes (54%) (Grupo A+B) a TC estava alterada: fratura de crânio em 19 (40%), hematoma ou hemorragia subaracnoidea em 15 (31%), edema e (ou) concussão cerebral em 11 (23%), desvio de linha média em 3 (7%) e pneumoencéfalo em 3 (7%). Vários pacientes apresentaram mais de um tipo de alteração na TC. Não houve diferença significativa quanto às alterações na TC entre os Grupos A e B (Tabela 5).

Doze pacientes (25%) apresentaram sinais de politraumatismo e 5 (10%), otorragia (Tabela 5). Concomitância de ambas as condições ocorreu em um paciente. Não houve diferença significativa em relação a estas alterações clínicas entre os Grupos A e B (Tabela 5).

Em 4 pacientes (8%) foi realizada cirurgia cranioencefálica e em 9 (19%) outros tipos de cirurgias. Não houve diferença significativa quanto à realização de cirurgia entre os Grupos A e B (Tabela 5).

A mediana de tempo para normalização neurológica foi de dois dias, com mínimo de 2 e máximo de 14, sem diferença significativa entre os Grupos A e B (Tabela 5).

A mediana do tempo de internação foi de cinco dias, com mínimo de três e máximo de 17. Dez pacientes permaneceram internados por mais de sete dias. Não houve diferença significativa quanto ao tempo da internação entre os Grupos A e B (Tabela 5).

Na alta, os valores de GOS de avaliação de sequelas neurológicas foram de 5, 4 e 3 em 44 (92%), três (6%) e um (2%) pacientes, respectivamente. Não houve diferença significativa quanto aos valores de GOS entre os Grupos A e B (Tabela 5).

Os dados acima mostram que os Grupos A e B foram semelhantes em todos os parâmetros analisados no momento internação, exceto quanto ao sexo.

4.1.2 Dados hormonais na internação

4.1.2.1 Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

Na admissão, de 46 pacientes avaliados (Grupo A+B), valor de cortisol $<33\mu\text{g/dl}$ ocorreu em 24 (52%) e valor de ACTH $<45\text{pg/ml}$ em 30 (65%). Concomitância dos dois eventos, sugestiva de resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal inadequada ao TCE recente, foi verificada em 18 pacientes (39%) (Tabela 7).

TABELA 7 - VALORES DE CORTISOL E ACTH (FAIXAS DE VARIAÇÃO) NA INTERNAÇÃO DOS GRUPOS A e B, E ANÁLISE ESTATÍSTICA

CORTISOL µg/dl n=46	ACTH pg/ml n=46		A vs B
	≥45	<45	
≥33			
Grupo A n=16	2	3	ns
Grupo B n= 30	8	9	
18 a 32			
Grupo A n=16	3	6	ns
Grupo B n= 30	3	6	
<18			
Grupo A n=16	0	2	ns
Grupo B n= 30	0	4	

NOTA: ns - não significativo.

Os valores de cortisol e ACTH apresentaram diferença significativa entre a admissão e alta em ambos os Grupos, porém sem diferença significativa entre os Grupos A e B (Tabela 8).

TABELA 8 - VALORES DE CORTISOL E ACTH EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) NA ADMISSÃO E ALTA DOS GRUPOS A e B, E ANÁLISE ESTATÍSTICA

	GRUPO A	GRUPO B	A vs B
Cortisol (µg/dl)			
Admissão	32,3 (18,6-61,2) ⁽¹⁾	31,3 (15,7-60,8) ⁽¹⁾	ns
Alta	15,7 (5,4-48,0) ⁽²⁾	14,0 (3,3-52,8) ⁽²⁾	ns
ACTH (pg/ml)			
Admissão	22,9 (5,3-117) ⁽³⁾	30,0 (5,0-355) ⁽³⁾	ns
Alta	10,5 (5,0-26,8) ⁽⁴⁾	9,7 (5,0-50,1) ⁽⁴⁾	ns

NOTA: ns - não significativo; (1) vs (2) p<0,05; (3) vs (4) p<0,05

4.1.2.2 Eixo GH-IGF-1

O IGF-1 foi mensurado na internação em 46 pacientes do Grupo A+B. Valor <-2 DP foi verificado em 9 na admissão (20%) e em 12 na alta (26%) (Tabela 9).

TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM VALORES DE IGF-1 <-2 DP NA ADMISSÃO E ALTA, NOS GRUPO A+B, GRUPO A E GRUPO B E ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE GRUPOS A e B

IGF-1	GRUPO A+ B (n=46)	GRUPO A (n=17)	GRUPO B (n=29)	A vs B
Admissão (exclusivo)	0	0	0	ns
Alta (exclusivo)	3	2	1	ns
Admissão e Alta	9	4	5	ns
TOTAL	12	6	6	ns

NOTA: ns - não significativo.

Os pacientes que apresentaram valor <-2 DP na admissão mantiveram-no na alta. Quanto à variação do IGF-1 (alta vs admissão), houve redução ≥ 1 DP em 9 (20%), aumento ≥ 1 DP em 2 (4%) e variação <1 DP em 35 (76%) (Tabela 10).

TABELA 10 - VARIAÇÃO (ALTA VS ADMISSÃO) DO VALOR DE IGF-1, DE 48 PACIENTES DO GRUPO A+B, E ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE GRUPOS A e B

IGF-1	GRUPO A+ B (n=46)	GRUPO A (n=17)	GRUPO B (n=29)	A vs B
Aumento ≥ 1 DP	2	0	2	ns
Diminuição ≥ 1 DP	9	5	4	ns
Variação ≤ 1 DP	35	12	23	ns

NOTA: ns - não significativo.

A análise estatística dos valores de IGF-1, em escore Z, na admissão e alta, não mostrou diferença significativa entre os Grupos A e B (Tabela 11).

TABELA 11 - VALORES DE IGF-1, EM MEDIANA DO ESCORE Z (MÍNIMO E MÁXIMO) NA ADMISSÃO E ALTA, DOS GRUPOS A+B, A e B, E ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE GRUPOS A e B

IGF-1	GRUPO A+ B (n=45)	GRUPO A (n=16)	GRUPO B (n=29)	A vs B
Admissão	-0,99 (-3,42-1,43)	-0,71 (-2,56-1,43) ^a	-1,17(-3,42-1,07) ^a	ns
Alta	-1,36 (-4,73-1,63)	-1,37 (-3,67-0,46) ^b	-1,21 (-4,73-1,63) ^b	ns

NOTA: ns - não significativo; a vs b – ns.

4.1.2.3 Eixo Hipotálamo-Hipófise-PRL

No Grupo A+B, valor elevado de PRL foi encontrado, na admissão, em 19 pacientes (40%) e na alta em 20 (42%). Somente 11 pacientes (23%) apresentaram valores elevados nos dois momentos. PRL abaixo dos valores de referência para o método foi observado em somente três pacientes no momento da alta, porém sem diferença significativa entre os Grupos A e B.

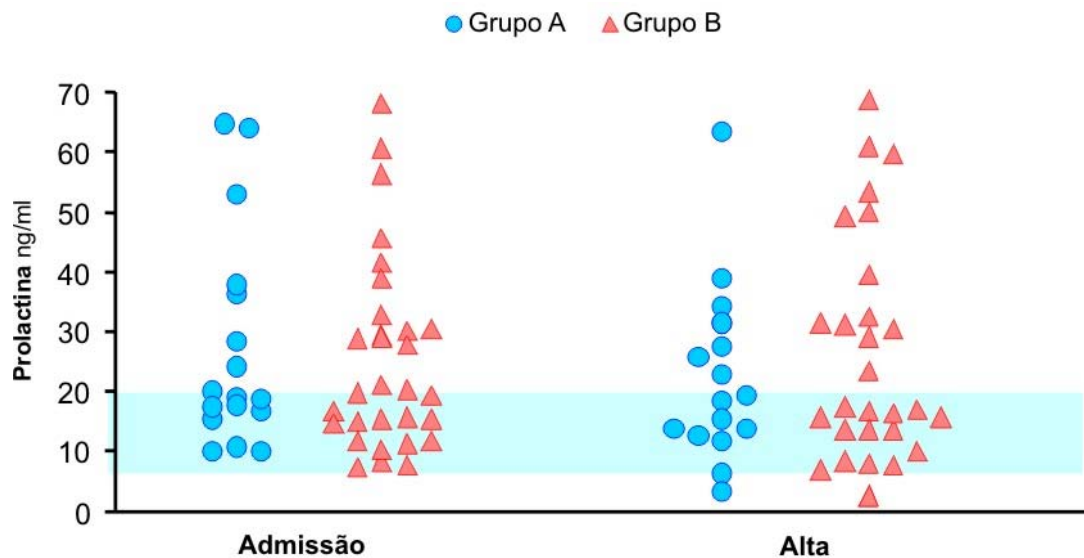


GRÁFICO 1 - VALORES DE PROLACTINA NA ADMISSÃO E ALTA NOS GRUPOS A e B

Os valores de PRL não diferiram significativamente entre admissão e alta e entre os Grupos A e B (Tabela 12).

TABELA 12 - VALORES DE PRL EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) NA ADMISSÃO E ALTA E ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE OS GRUPOS A e B

PROLACTINA (ng/ml)	GRUPO A	GRUPO B	A vs B
Admissão	19,0 (10,0-64,8) ^a	20,2 (7,4-113,0) ^a	ns
Alta	19,4 (3,5-63,2) ^b	17,5 (2,5-68,7) ^b	ns

NOTA: ns - não significativo; a vs b – ns.

4.1.2.4 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide

O valor de T₄-T estava diminuído em dois casos (pacientes 18 e 21) na admissão e elevado no paciente 38, na alta.

O valor de T₄-L estava normal em todos os pacientes na admissão e na alta.

Na admissão, TBG estava diminuída em quatro pacientes (pacientes 15A, 18, 21, e 34) e elevada no paciente 42. Na alta, estava diminuída em sete pacientes (pacientes 15A, 13, 17, 18, 21, 32 e 35). Em três pacientes, os valores eram baixos tanto na admissão quanto na alta (pacientes 15A, 18 e 21). Os pacientes com valor de T₄-T diminuído na admissão apresentaram, também, TBG diminuída.

Não foi encontrada diferença significativa entre os valores de T₄-T, T₄-L e TBG da admissão e da alta, bem como entre os valores dos Grupos A e B (Tabela 13).

TABELA 13 - VALORES DE T₄-T, T₄-L E TBG EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) NA ADMISSÃO E ALTA E RESULTADO DA ANÁLISE ESTATÍSTICA ENTRE OS GRUPOS A e B

	GRUPO A	GRUPO B	A vs B
T ₄ -T (µg/dl)			
Admissão	8,9 (6,6-13,7) ^a	8,5 (5,3-12,4) ^a	ns
Alta	9,1 (7,5-11,8) ^b	9,1 (6,0-13,2) ^b	ns
T ₄ -L (ng/dl)			
Admissão	1,37 (1,11-1,72) ^a	1,24 (0,88-1,69) ^a	ns
Alta	1,35 (1,02-1,64) ^b	1,29 (0,83-1,61) ^b	ns
TBG (µg/ml)			
Admissão	19,9 (11,1-30,1) ^a	18,1(9,1-34,5) ^a	ns
Alta	19,5 (9,1-32,5) ^b	16,3(7,9-34,8) ^b	ns

NOTA: ns - não significativo; a vs b – ns.

4.2 ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

4.2.1 Dados dos pacientes com DAH

Onze pacientes apresentaram DAH pós-TCE, em nove a deficiência foi única e em dois dupla (Tabela 14).

TABELA 14 - FREQUÊNCIA DO TIPO DE DEFICIÊNCIA ADENO-HIPOFISÁRIA DO SUBGRUPO B1, E DADOS SOBRE PRESENÇA/AUSÊNCIA E TEMPO DE APARECIMENTO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

TIPO DE DAH	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA			TOTAL
	Presente no 1.º ano	Presente após 1.º ano	Ausente	
DGH	2	2	0	4
Hipotireoidismo	3	2	0	5
Insuficiência Adrenal	1 ⁽¹⁾	1 ⁽¹⁾	2	4
TOTAL	6	5	2	13

(1) Casos de insuficiência adrenal e hipotireoidismo associados.

4.2.2 Descrição dos pacientes com DAH com manifestações clínicas (Casos: 1 a 9)

- **Caso 1:** Paciente 15 - DGH manifestada no 1.º ano

Menino de 2,4 anos, com trauma compressivo de crânio por queda de televisor sobre a cabeça e tronco. Apresentou perda de consciência no local. Admitido com valor de GCS de 8, sinais de fratura de clavícula direita e otoliquorreia.

A TC mostrou fratura têmporo-parietal direita e pneumoencéfalo.

A normalização neurológica ocorreu no 2.º dia e não necessitou de cirurgia. Teve alta no 4.º dia com valor de GOS de 5.

Durante o acompanhamento ambulatorial, não apresentou intercorrências ou sinais de seqüela neurológica.

A VC no 1.º ano pós-TCE foi de 4,0cm/ano (escore Z $-2,81$, percentil 0,2). Nesse período, o escore Z de estatura evoluiu de $-0,22$ para $-1,06$, queda de 0,84 DP. No segundo ano a VC foi de 5,0cm/ano (escore Z $-1,65$, percentil 5) e o escore Z de estatura passou para $-1,33$, queda de 0,27 DP, isto é queda de 1,11 DP em dois anos (Gráfico 2). Durante esse período o paciente não apresentou nenhuma doença pediátrica.



GRÁFICO 2 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO PACIENTE 15, SEM TRATAMENTO

Os picos de GH e de cortisol, nos ITTs, os picos de TSH nos testes de TRH e os valores de IGF-1 e T₄-T e T₄-L e TBG são mostrados na tabela 15.

No 10.^o mês pós-TCE, a idade cronológica (IC) era de 3,3 anos e a idade óssea (IO) 2,7 anos.

TABELA 15 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T₄-T, T₄-L, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG E CORTISOL (PICO NO ITT) SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH, DO PACIENTE 15

HORMÔNIO	MÊS PÓS-TCE									
	1. ^o	4. ^o	12. ^o	14. ^o	20. ^o	22. ^o	29. ^o	35. ^o	38. ^o	46. ^o
Tto: rhGH	N	N		N	N	N	S	S	N	N
GH ng/ml	7,7	1,8	11,2	9,1 ⁽¹⁾						
IGF-1 ng/ml	122	63		91	76	69	182	218	153	192
IGF-1 DP	-0,07	-1,55		-0,65	-0,98	-1,30	0,97	1,28	0,49	0,97
T ₄ -T µg/dl	9,8			8,0	9,6	8,3	8,2	10,5	8,5	7,8
T ₄ -L ng/dl					1,14	1,14	1,10	1,36	1,13	1,37
T ₃ -T ng/dl							235	221		
TSH µUI/ml		22,1		25,7						
TBG µg/ml							17,2			
Cortisol µg/dl	25,8	26,7		21,0						

NOTA: Tto - tratamento; N - não; S - sim.

(1) Pico de GH no teste da clonidina.

No 27.^o mês de seguimento (IC de 4,7 anos), iniciou-se tratamento com rhGH, na dose de 0,033mg/kg/dia. A VC aumentou para 8,1cm/ano (escore Z 1,63, percentil 95). O escore Z de estatura aumentou de -1,33 para -0,93 DP, incremento de 0,40 DP em 11 meses de tratamento (Gráfico 3).

No 39.^o mês (IC de 5,7 anos), o tratamento foi interrompido a critério dos pais. Nos oito meses seguintes, a VC diminuiu para 4,2cm/ano (escore Z -2,05, percentil 2). No 46.^o mês, o escore Z de estatura diminuiu de -0,93 para -1,30 DP, ou seja, queda de 0,37 DP em 5 meses(Gráfico 3).

O gráfico de estatura e peso por idade é apresentado no Apêndice 2.

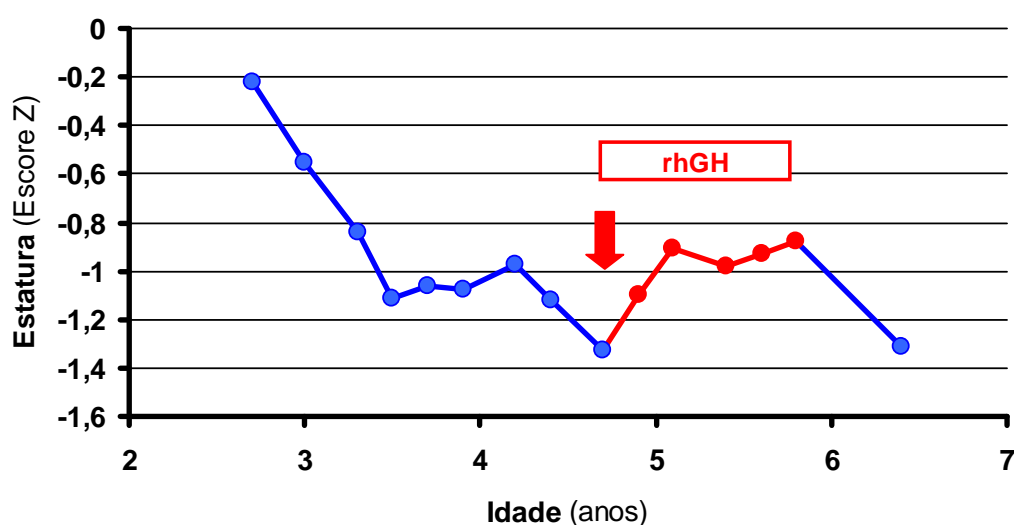


GRÁFICO 3 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 15, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH

Os valores de IGF-1 obtidos nos 29.º e 35.º meses de acompanhamento, durante tratamento com rhGH, foram 182 e 218ng/ml, correspondendo a 0,97 e 1,28 DP, respectivamente. Com a suspensão do tratamento, os valores de IGF-1, nos 38.º e 46.º meses diminuíram para 153 e 192ng/ml, equivalendo 0,49 e 0,97 DP (Gráfico 4 e Tabela 15).

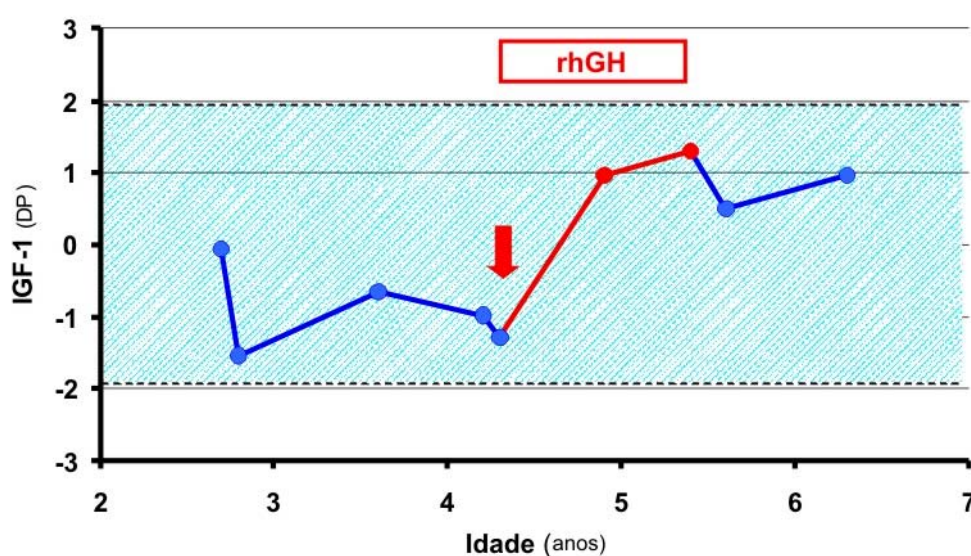


GRÁFICO 4 - EVOLUÇÃO DOS VALORES DE IGF-1 DO PACIENTE 15, EM DP, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH.

A pesquisa de APA realizada no 36.º mês foi negativa (Quadro 2) e a de AHA foi positiva (1/64) (Quadro 4). ATPO pesquisado no 46.º mês foi negativo.

O tempo de acompanhamento deste paciente, até o momento, é de 46 meses, e está sem tratamento com rhGH.

▪ **Caso 2:** Paciente 36 - DGH manifestada no 1.º ano

Menina de 7,3 anos, pré-púbere, teve queda enquanto andava de bicicleta. Apresentou perda de consciência por 20 minutos no local do acidente. Admitida com valor de GCS de 13, lesão em face e sem outros traumatismos.

A TC mostrou hematoma periorbitário e ausência de alterações crânio-encefálicas.

A normalização neurológica ocorreu no 2.º dia e não necessitou de cirurgia. Teve alta no 3.º dia com valor de GOS de 5.

Evoluiu com queixas de baixo rendimento escolar que já era presente antes do TCE.

A VC no 1.º ano foi de 4,9cm/ano (escore Z -0,84, percentil 20). O escore Z de estatura diminuiu de 0,46 para 0,28, queda de 0,18 DP. No 2.º ano, a VC foi de 5,1cm/ano (escore Z 0,53, percentil 30). O escore Z de estatura variou de 0,28 para 0,25, queda de 0,03 DP. Nos quatro primeiros meses do 3.º ano, a VC foi de 2,9 cm/ano e o escore Z de estatura diminuiu de 0,25 para 0,08, queda de 0,17 DP. Em 28 meses de acompanhamento a queda de estatura foi de 0,38 DP (Gráfico 5).

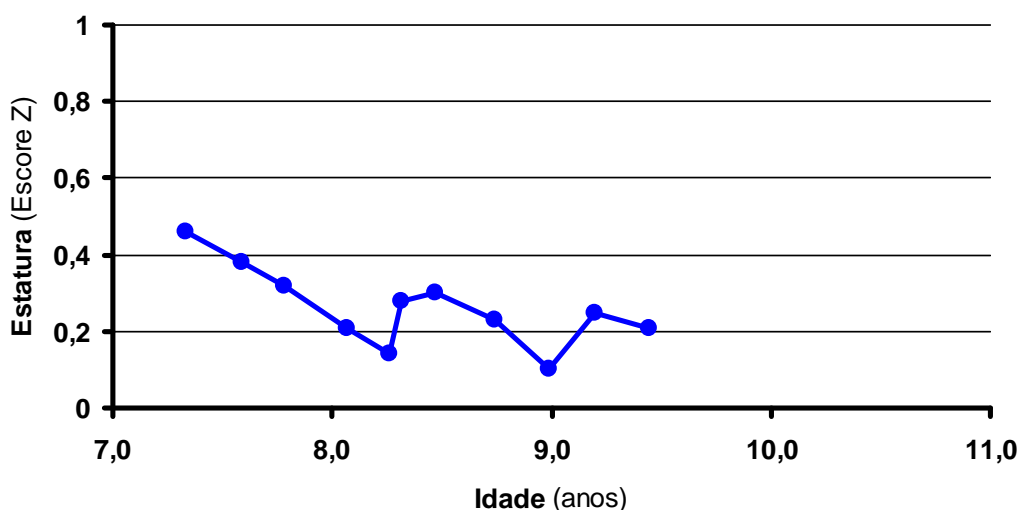


GRÁFICO 5 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO PACIENTE 36, SEM TRATAMENTO

Os valores basais de cortisol e ACTH na admissão e alta, os picos de GH, de cortisol e de ACTH nos ITTs, os picos de TSH nos testes de TRH, os valores de IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T e TBG são mostrados na tabela 16.

No 12.^o e 28.^o meses pós-TCE, as IC eram de 8,3 e 9,8 anos e as IO eram de 7,5 e 8,8 anos, respectivamente.

TABELA 16 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH, DA PACIENTE 36

HORMÔNIO	Ad	At	MÊS PÓS-TCE											
			3. ^o	11. ^o	12. ^o	20. ^o	23. ^o	27. ^o	29. ^o	30. ^o	34. ^o	38. ^o	41. ^o	44. ^o
Tto: rhGH	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S
GH ng/ml			5,8	8,5	5,9 ⁽²⁾			5,0						
IGF-1 ng/ml	88	62	83	96	105	119	155	194		505	405		198 ⁽¹⁾	428
IGF-1 DP	-1,17	-1,98	-1,33	-1,59	-0,77	-0,69	-0,26	0,18		2,57	1,63		-0,12 ⁽¹⁾	1,78
T ₄ -T µg/dl	10,5	9,2	10,1	10,2			8,3	7,5	8,8	7,2	7,9	9,4	8,4	7,9
T ₄ -L ng/dl	1,69	1,36	1,41	1,43			1,15	1,31	1,47	1,28	1,21	1,36	1,15	1,13
T ₃ -T ng/dl								117	120	141	151	136	153	121
TSH µUI/ml			19,1	16,5										
TBG µg/ml	18,0	12,4	16,2	23,5			18,3	20,0		21,8				
Cortisol µg/d	31,7 ⁽³⁾	11,5 ⁽³⁾	23,3	27,4										
ACTH pg/ml	175,0 ⁽³⁾	8,1 ⁽³⁾	150,0	227,0										

NOTA: Ad - Admissão; At - Alta; Tto - tratamento; N - não; S - sim.

(1) Sem medicação há uma semana.

(2) Pico de GH no teste da clonidina.

(3) Valor basal.

No 28.^o mês pós-TCE (IC 9,6 anos), iniciou-se tratamento com rhGH, na dose de 0,033mg/kg/dia. O uso de rhGH foi irregular nos primeiros cinco meses, e regular nos oito meses subsequentes.

A VC durante os 13 meses de tratamento foi de 9,3cm/ano (escore Z 5,69, percentil >99). O escore Z de estatura aumentou de 0,08 para 0,70, incremento de 0,62 DP, ou seja, valor superior ao que apresentava por ocasião do acidente. Na última avaliação, a paciente ainda não apresentava sinais de puberdade (Gráfico 6).

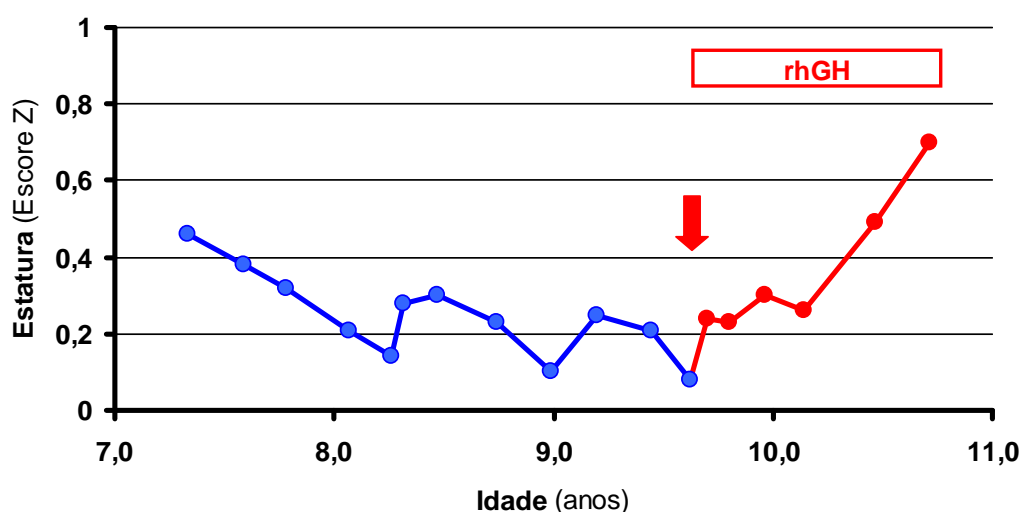


GRÁFICO 6 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DA PACIENTE 36, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH

O gráfico de estatura e peso por idade é apresentado no Apêndice 4.

Os valores de IGF-1 (ng/ml), com uso de rhGH, nos 30.^o, 34.^o e 41.^o meses foram 505 (2,57 DP), 405 (1,63 DP), 198 (-0,12 DP) e 428 (1,79 DP), respectivamente. Na dosagem efetuada no 41.^o mês, a paciente estava sem rhGH há sete dias (Gráfico 7).

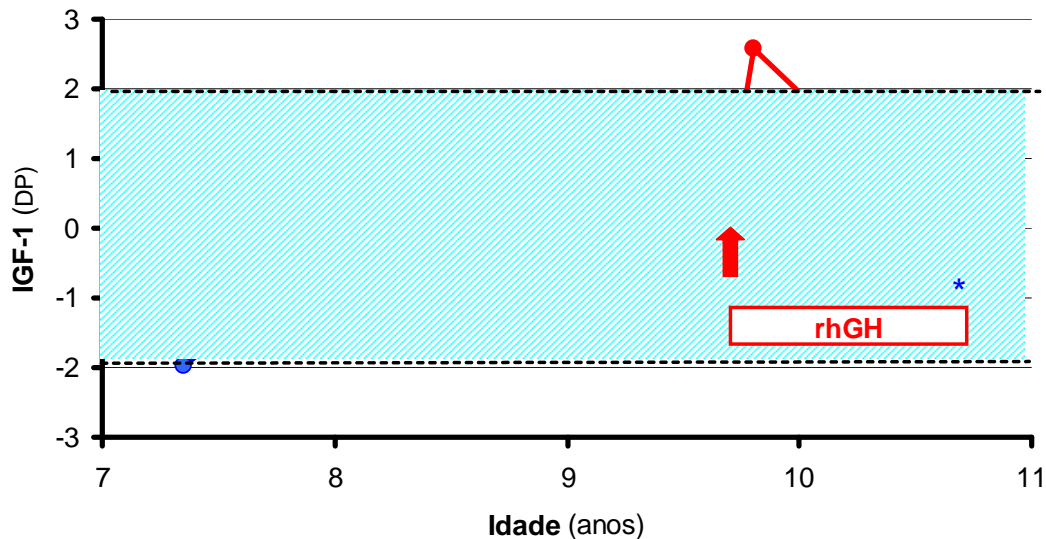


GRÁFICO 7 - VALORES EVOLUTIVOS DE IGF-1 DO PACIENTE 36, EM DP, ANTES E DURANTE O TRATAMENTO COM rhGH

* Valor de IGF-1 obtido após uma semana sem uso de rhGH.

As pesquisas de APA realizadas na admissão, 12.^o, 24.^o e 36.^o meses foram: negativa, negativa, positiva 1/16 e positiva 1/16, respectivamente (Quadro 2) e as de AHA foram: positiva 1/16, positiva 1/32, positiva 1/32 e positiva 1/128, respectivamente (Quadro 4). ATPO pesquisado no 38.^o mês, foi negativo.

O tempo de seguimento desta paciente, até o momento, é de 44 meses e ainda não apresentou sinais de puberdade.

▪ **Caso 3:** Paciente 23 - DGH manifestada no 2.^o ano

Paciente masculino com 11,3 anos, pré-púbere, foi atropelado por ônibus, sem perda de consciência. Admitido com valor de GCS de 15, apresentou amnésia lacunar, lesões em face e escoriações em membros superiores e quadril.

A TC foi normal.

A normalização neurológica ocorreu no 2.^o dia e não necessitou de cirurgia. A alta se deu no 5.^o dia com valor de GOS de 5.

Não apresentou, na evolução ambulatorial, sinais de seqüela neurológica ou doença pediátrica.

A VC no 1.º ano de acompanhamento foi de 5,8cm/ano (escore Z 2,2, percentil 99). O escore Z de estatura variou de -1,04 para -1,01, aumento de 0,03. No 2.º ano, a VC diminuiu para 4,4cm/ano (escore Z -1,64, percentil 5). O escore Z de estatura diminuiu de -1,01 para -1,34, queda de 0,33 DP. Na 1.ª metade do 3.º ano de seguimento, a VC foi de 5,6 cm/ano (escore Z -2,86, percentil 0,2) e o escore Z de estatura diminuiu para -1,43, queda de 0,11 DP. Nesse momento, o paciente já estava em puberdade (testículos com 6 ml e pubarca estágio 3) (IC 13,9 anos) (Gráfico 8).

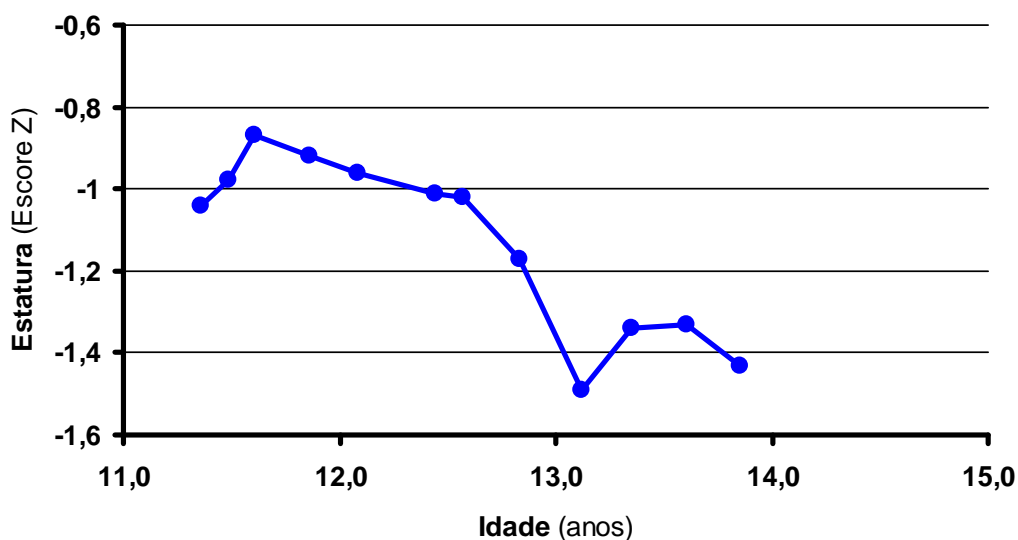


GRÁFICO 8 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 23, SEM TRATAMENTO

Os valores basais de cortisol e ACTH na admissão e alta, os picos de GH, de cortisol e de ACTH nos ITTs, os picos de TSH nos testes de TRH, os valores de IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T e TBG são mostrados na tabela 17.

No 15.º mês pós-TCE, a IO era de 11 anos com IC de 12,6 anos; no 31.º mês pós-TCE, a IO era de 12,5 anos e a IC de 13,9 anos.

TABELA 17 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH, DO PACIENTE 23

HORMÔNIO	Ad	At	MÊS PÓS-TCE											
			3.º	12.º	24.º	30.º	31.º	32.º	35.º	37.º	41.º	42.º	45.º	48.º
Tto: rhGH	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	S	S	S	S
GH ng/ml			16,5	14,7			6,0		10,3 ⁽¹⁾					
IGF-1 ng/ml	86	66	63	76	123		143	222		124	335 ⁽²⁾	326 ⁽²⁾	431	463
IGF-1 DP	-2,38	-2,95	-3,01	-3,29	-2,83		-2,48	-1,90		-3,39	-0,88	-0,94	-0,43	-0,23
T ₄ -T µg/dl	9,1	7,9	9,9	10,0	9,4	9,6	9,0	7,4	6,8	8,3	7,2	7,0	7,7	8,1
T ₄ -L ng/dl	1,24	1,27	1,19	1,25	1,28	1,51	1,33	1,25	1,17	1,12	1,10	0,98	1,02	1,20
T ₃ -T ng/dl								203	225	213	177		215	
TSH µU/ml			14,1	14,5			14,8							
TBG µg/ml	15,4	19,6	18,3	20,0	25,2		24,6	23,2						
Cortisol µg/dl	3,2 ⁽³⁾	3,3 ⁽³⁾	17,6	20,2			14,3							
ACTH pg/ml	5,7 ⁽³⁾	5,1 ⁽³⁾	143,0	134,0										

NOTA: Ad - Admissão; At - Alta; Tto - tratamento; N - não; S - sim.

(1) Pico de GH no Teste da Clonidina.

(2) Sem medicação há uma semana.

(3) Valor basal.

No 31.º mês pós-TCE (IC 13,9 anos), iniciou-se tratamento com rhGH, na dose de 0,033mg/kg/dia. Nos primeiros seis meses, o uso do rhGH foi irregular, com interrupção no período entre o 33.º e o 37.º meses.

A VC, no período de 15 meses de tratamento, foi de 10,7cm/ano (escore Z 2,02, percentil 98). O escore Z de estatura aumentou de -1,43 para -0,59, incremento de 0,84 DP. O estágio puberal na última avaliação era: volume testicular 12 ml e pubarca estágio 4 (IC 15,1 anos) (Gráfico 9).

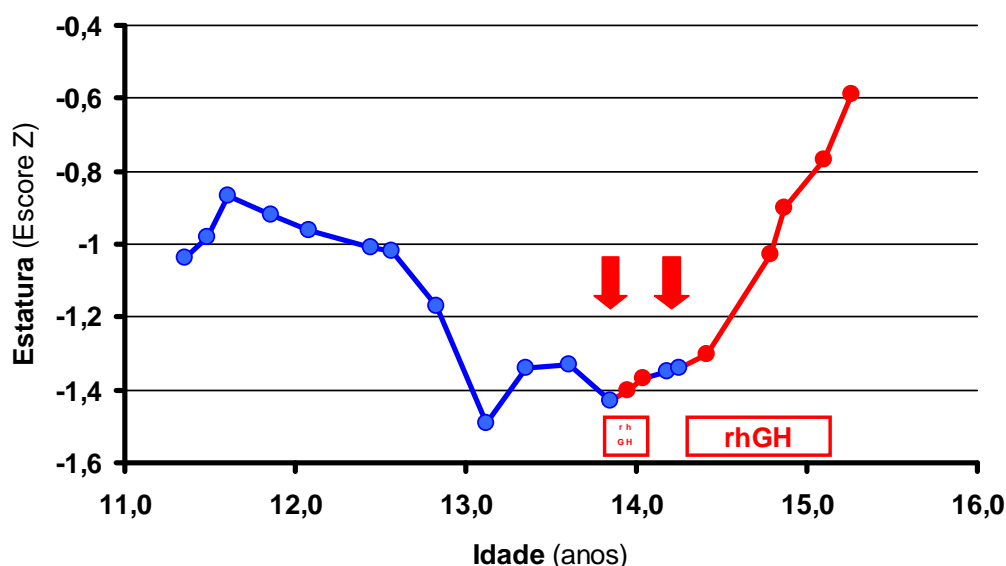


GRÁFICO 9 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 23, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH

O gráfico de estatura e peso por idade é apresentado no Apêndice 3.

No do 37.º mês, o IGF-1 diminuiu para 124ng/ml (-3,39 DP), durante suspensão temporária do rhGH (Gráfico 10).

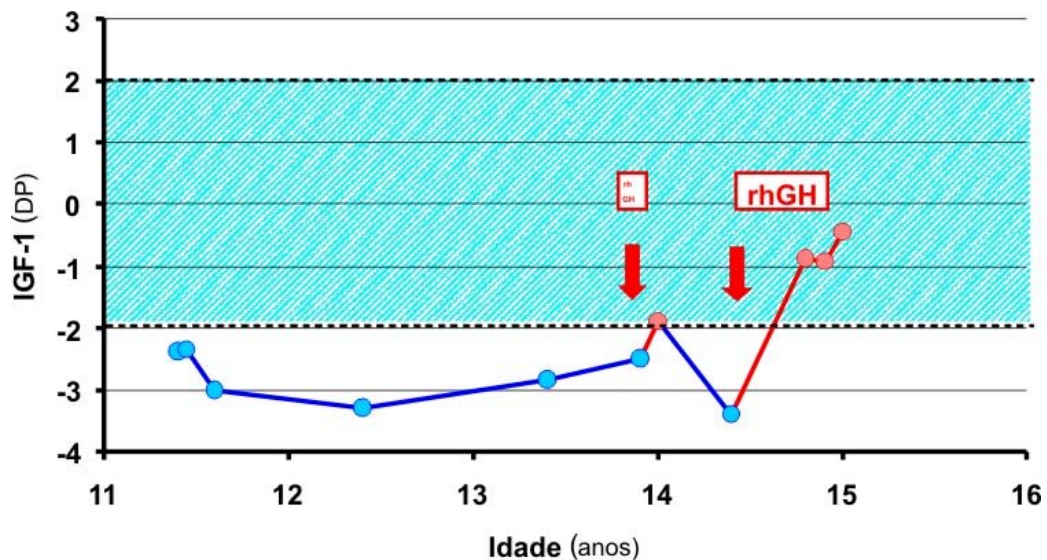


GRÁFICO 10 - EVOLUÇÃO DOS VALORES DE IGF-1 DO PACIENTE 23, EM DP, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH

As pesquisas de APA realizadas na admissão, 12.º, 24.º e 36.º meses foram: negativa, positiva 1/8, positiva 1/32 e positiva 1/32, respectivamente (Quadro 2) e as de AHA foram todas negativas (Quadro 4). ATPO pesquisado no 41.º mês foi negativo.

O tempo de acompanhamento deste paciente, até o momento, é de 48 meses.

- **Caso 4:** Paciente 33 – DGH manifestado no 2.º ano e Hipotireoidismo no 3.º ano

Paciente masculino com 11,6 anos, em início de puberdade (volume testicular de 4ml e pubarca grau 2), sofreu queda de desnível de 3 metros, com trauma em região frontal e perda de consciência no local. Admitido com valor de de GCS de 13, escoriações em membro superior esquerdo e inferior direito.

A TC mostrou fratura frontal esquerda.

A normalização neurológica ocorreu no 2.º dia, não necessitou de cirurgia, e a alta se deu no 4.º dia com valor de de GOS de 5.

No seguimento ambulatorial apresentou baixo rendimento escolar que já era presente antes do TCE.

No 32.º mês teve fratura de punho direito.

No 1.º ano pós-TCE, a VC foi de 4,8 cm/ano (escore Z -0,24, percentil 40). O escore Z de estatura passou de 0,08 para -0,14, queda de 0,22 DP. No 2.º ano a

VC foi de 5,6cm/ano (escore Z -1,48, percentil 7). O escore Z de estatura passou de -0,14 para -0,42, queda de 0,28 DP, ou seja, 0,50 DP em dois anos de acompanhamento. No 24.º mês (IC 13,7 anos), a puberdade era: testículos 10 ml e pubarca estágio 2 (Gráfico 11).

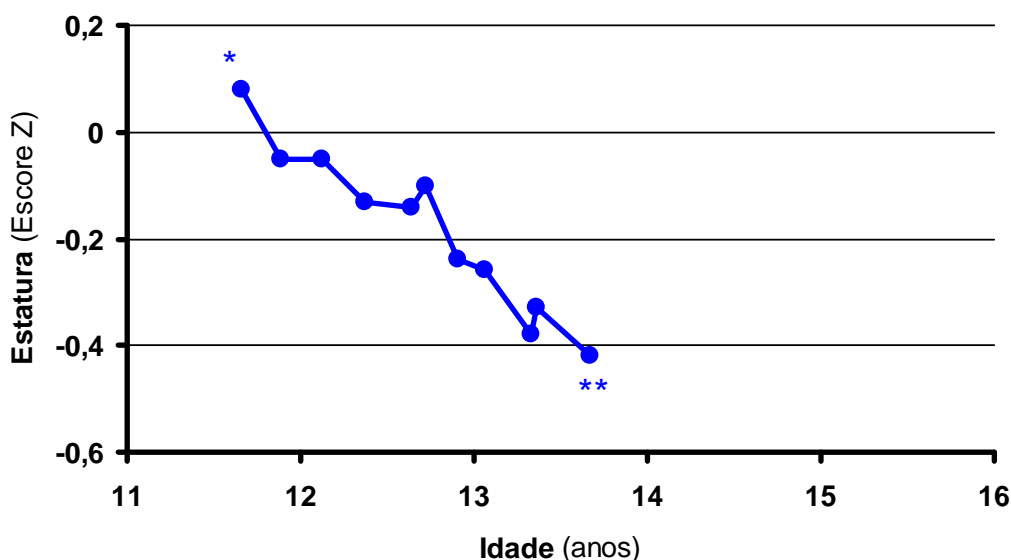


GRÁFICO 11 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 33, SEM TRATAMENTO

* Estádio puberal: testículos 4ml e pubarca estágio 2.

** Estádio puberal: testículos 10 ml e pubarca estágio 2.

Os valores basais de cortisol e ACTH na admissão e alta, os picos de GH, de cortisol e de ACTH nos ITTs, os picos de TSH nos testes de TRH, os valores de IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T e TBG são mostrados na tabela 18.

No 13.º e 25.º meses pós-TCE, as IC eram 12,8 e 13,7 anos e as IO 12 e 13 anos, respectivamente.

TABELA 18 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM RHGH, DO PACIENTE 33

HORMÔNIO	Ad	At	MÊS PÓS-TCE													
			3.º	12.º	13.º	20.º	21.º	24.º	28.º	30.º	33.º	35.º	37.º	39.º	41.º	
Tto: rhGH	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S ⁽¹⁾	S ⁽¹⁾	S ⁽¹⁾	S ⁽¹⁾	
GH ng/ml			7,2	5,1	4,9 ⁽²⁾		5,4									
IGF-1 ng/ml	213	194	182	140	234		224	410	629	595		445 ⁽³⁾		568	555	
IGF-1 DP	-0,25	-0,48	-0,63	-1,84	-0,64		-1,37	0,11	0,69	0,54		-0,16 ⁽³⁾		0,43	0,24	
T ₄ -T µg/dl	7,5	9,1	9,6	8,3		7,5	7,8	7,6	7,0	6,6	5,4	7,0	7,3	7,4	6,5	
T ₄ -L ng/dl	1,12	1,27	1,14	1,09		1,02		1,12	1,15	1,18	1,04	1,15	1,30	1,23	1,04	
T ₃ -T ng/dl						168		166	151	146	152	178	137	113	150	
TSH µUI/ml			13,5	17,6			16,1									
TBG µg/ml	22,3	19,3	24,5	16,7			26,1	24,1	20,9	22,9						
Cortisol µg/d	34,8 ⁽⁴⁾	8,7 ⁽⁴⁾	21,1	18,4			13,9									
ACTH pg/ml	32,3 ⁽⁴⁾	23,1 ⁽⁴⁾	112,0	48,8												

NOTA: Ad - Admissão; At - Alta; Tto - tratamento; N - não; S = sim.

(1) Associado L-T₄.

(2) Pico de GH no teste da clonidina.

(3) Uso irregular do L-T₄.

(4) valor basal.

No 25.º mês (IC 13,7 anos), iniciou-se tratamento com rhGH, na dose de 0,033mg/kg/dia (Tabela 18).

No 33.º mês, os valores de T_4 -T e T_4 -L foram 5,4µg/ml e 1,04ng/ml, respectivamente. Embora estivessem na faixa de referência para a idade, mas quando comparados com os valores encontrados na admissão, eram menores em 28% e 7%, respectivamente.

Apesar do aumento da VC com uso de rhGH, iniciou-se L- T_4 , na dose de 75µg/dia, a partir do 35.º mês (IC 14,5 anos), devido à diminuição dos valores de IGF-1, T_4 -T e T_4 -L (Gráfico 13). O uso de L- T_4 foi irregular nos dois primeiros meses e regular a seguir.

No 3.º ano, a VC passou para 8,4cm/ano (escore Z -0,80, percentil 21) e o escore Z de estatura aumentou de -0,42 para -0,26, incremento de 0,16 DP. No 4.º ano a VC, em sete meses, foi 7,2cm/ano (escore Z 0,39, percentil 65) e o escore de estatura passou de -0,26 para -0,20 incremento de 0,06 DP (Gráfico 12). Na última avaliação (IC 15,1 anos), o estágio de puberdade era: volume testicular 20ml e pubarca estágio 4.

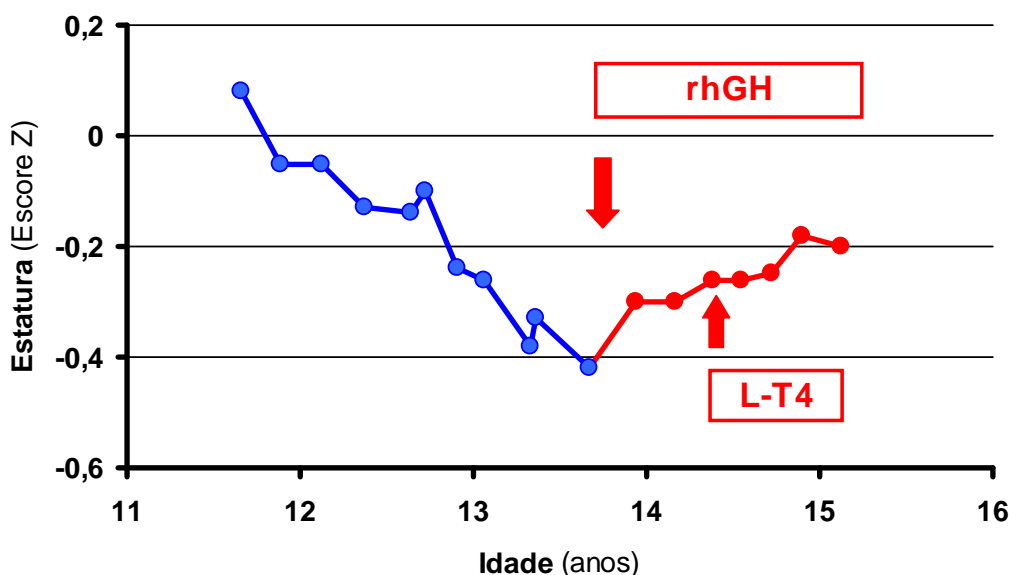


GRÁFICO 12 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 33, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH e L- T_4

O gráfico de estatura e peso por idade é apresentado no Apêndice 6.

Os valores de IGF-1, nos 24.^o, 28.^o, 30.^o, 35.^o, 39.^o e 41.^o meses, foram: 410, 629, 595, 445, 568 e 555 ng/ml, correspondendo ao 0,11, 0,69, 0,54, -0,16, 0,43 e 0,24 DP (Gráfico 13).

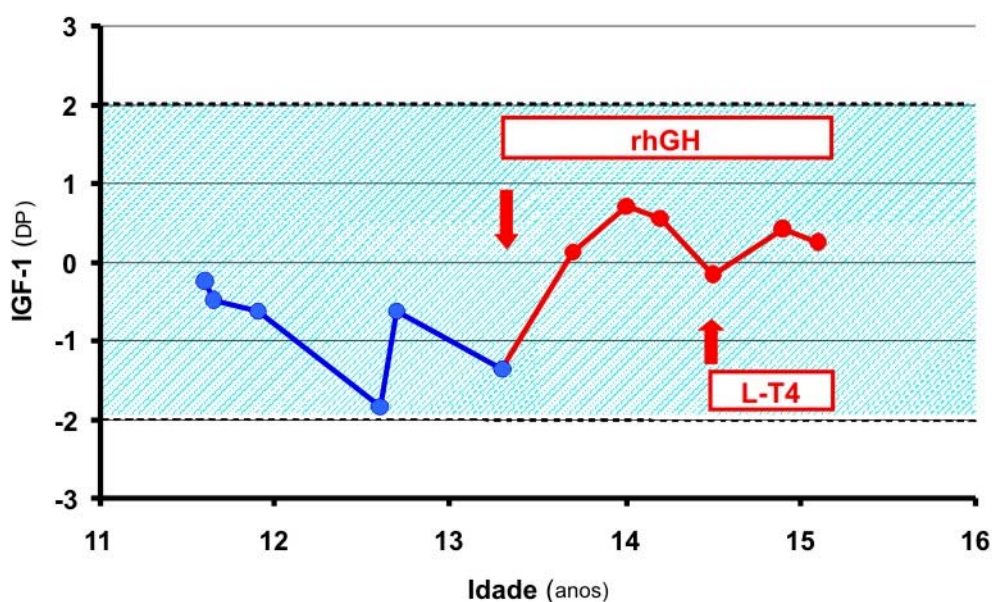


GRÁFICO 13 - VALORES EVOLUTIVOS DE IGF-1 DO PACIENTE 33, EM DP, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH

As pesquisas de APA realizadas na admissão, 12.^o, 24.^o e 36.^o meses foram: positiva 1/8, positiva 1/16, positiva 1/64 e positiva 1/64, respectivamente (Quadro 2) e as de AHA foram todas negativas (Quadro 4). ATPO pesquisado no 39.^o mês foi negativo.

O tempo de acompanhamento deste paciente, até o momento, é de 41 meses.

▪ **Caso 5:** Paciente 31 – Hipotireoidismo manifestado no 1.^o ano

Paciente masculino, com 15,9 anos, púbere (volume testicular 20ml e pubarca estágio 4), teve acidente de trânsito por colisão motocicleta-automóvel. Apresentou perda de consciência no local e foi admitido com valor de GCS de 8. Na admissão, verificou-se lesão extensa de face e fraturas de fêmur e de rádio esquerdos.

A TC mostrou contusão hemorrágica na região fronto-temporal à esquerda, edema cerebral, sem desvio de linha média, sinais de lesão axial difusa, hemorragia

subaracnoide, hematoma subdural ao longo da foice cerebral, ausência de fratura craniana, porém presença de fratura de ossos nasais.

Evoluiu com desorientação grave por três dias e melhora neurológica lenta em um mês. Com dois meses apresentava recuperação neurológica completa.

Durante a internação foi realizada cirurgia para correção das fraturas de membros.

Teve alta no 14.º dia, com valor de três pela escala de GOS.

No 12.º mês pós-TCE, o paciente queixou-se de impotência *coeundi*. O valor de testosterona era de 532ng/dl (normal para idade e sexo). Os picos de LH e FSH no teste de GnRH foram 13,0 e 2,4mUI/ml, respectivamente. Estes valores eram adequados para o estágio puberal.

Os valores basais de cortisol e ACTH na admissão e alta, os picos de GH, de cortisol e de ACTH nos ITTs, os picos de TSH nos testes de TRH, os valores de IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T e TBG são mostrados na tabela 19.

No 17.º mês, houve redução dos valores de T₄-T e T₄-L para 4,7µg/dl e 0,72ng/dl, respectivamente, queda de 31% (T₄-T) e 37% (T₄-L) em relação aos valores da admissão.

No 15.º mês pós-TCE, a IO era de 18 anos e a IC de 17,3 anos

No 17.º mês pós-TCE, foi realizado o teste do GnRH com valores de LH (mUI/ml) de 3,7, 12,0, 13,0 e 8,5 e de FSH (mUI/ml) de 1,6, 2,1, 2,7 e 1,9 aos 0, 20, 40 e 60 minutos. Nessa ocasião o valor de testosterona basal foi de 532 ng/ml.

TABELA 19 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T₄, DO PACIENTE 31

HORMÔNIO	Ad	At	MÊS PÓS-TCE														
			4.º	12.º	17.º	18.º	20.º	22.º	24.º	25.º	28.º	30.º	33.º	36.º	40.º	43.º	46.º
Tto: L-T ₄	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N
GH ng/ml			22,9	>40													
IGF-1 ng/ml	262	70	210	213				196				309	260	265		224	315
IGF-1 DP	-1,72	-4,73	-2,20	-2,16				-2,00				-0,22	-0,74	-0,68		-0,70	0,48
T ₄ -T µg/dl	6,7	7,2	7,4	6,7	4,6	6,9	7,8	8,7	8,2	9,1	8,1	7,1	9,1	8,7	7,3	6,6	6,9
T ₄ -L ng/dl	1,15	0,98	1,0	0,93	0,72	0,88	1,02	1,25	1,04	1,19	1,24	1,11	1,47	1,47	1,07	0,98	0,99
T ₃ -T ng/dl					71	125	150	134	130	153		111	152	147	121	160	115
TSH µUI/ml			12,9	11,1		12,9											
TBG µg/ml	12,2	21,6	15,5	14,4	17,8	22,3	19,5	19,2				16,3					
Cortisol µg/dl	47,2 ⁽¹⁾	18,2 ⁽¹⁾	18,8	25,5													
ACTH pg/ml	135 ⁽¹⁾	11,3 ⁽¹⁾	92,9	114													

NOTA: Ad - Admissão; At - Alta; Tto - tratamento; N - não; S - sim.

(1) Valor basal.

No 18.º mês pós-TCE (IC 17,6 anos), iniciou-se tratamento com L-T₄. Os valores de T₄-T e T₄-L se elevaram e o quadro de impotência desapareceu.

Os valores de IGF-1, durante o uso de L-T₄, são mostrados no Gráfico 14.

No 42.º mês pós-TCE, com 24 meses de tratamento, a L-T₄ foi suspensa. Em avaliação no 4.º mês sem medicação, o paciente não referia reaparecimento das queixas presentes antes do tratamento. Os valores de T₄-T (µg/dl) nos 43.º e 46.º meses foram 6,64 e 6,86, respectivamente, os valores de T₄-L (ng/dl) nos 43.º e 46.º meses foram 0,98 e 0,99, respectivamente, e os valores de IGF-1, nos 43.º e 46.º meses foram: 224 e 315ng/ml, correspondendo a -0,70 e 0,48 DP, respectivamente. Estes dados sugerem recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (Tabela 19).

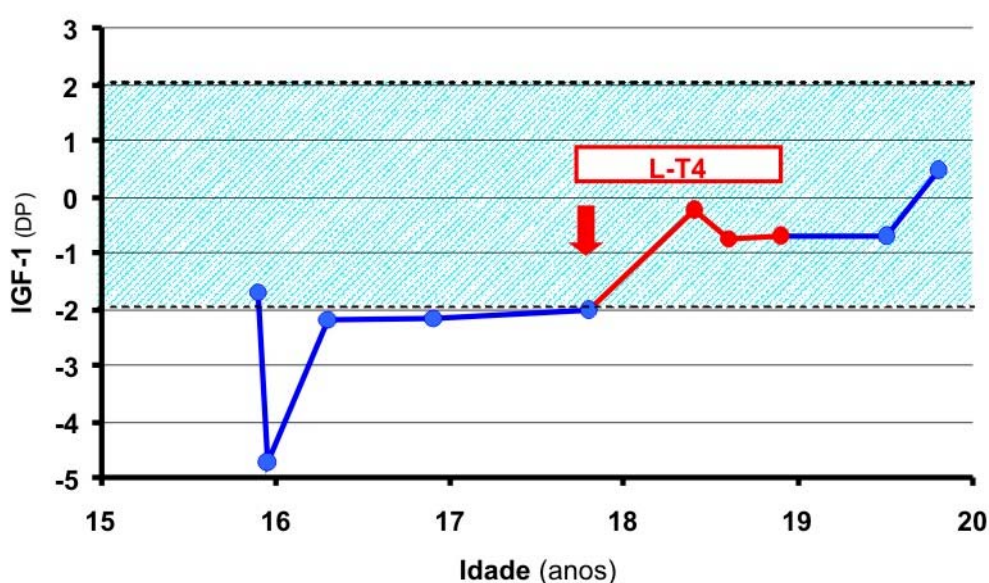


GRÁFICO 14 - VALORES EVOLUTIVOS DE IGF-1 DO PACIENTE 31, EM DP, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T₄.

As pesquisas de APA realizadas na admissão, 12.º, 24.º e 36.º meses foram: negativa, positiva 1/16, positiva 1/32 e positiva 1/32, respectivamente (Quadro 2) e as de AHA foram todas negativas (Quadro 4). ATPO pesquisado nos 22.º e 43.º meses foi negativo.

O tempo de acompanhamento deste paciente, até o momento, é de 46 meses.

▪ **Caso 6:** Paciente 26 – Hipotireoidismo manifestado no 1.º ano

Menino, de 7,3 anos, pré-púbere, teve queda de nível por agressão, seguida de perda de consciência de curta duração. Foi admitido com valor de 14 de GCS.

Apresentava lesão em região occipital, sem outras lesões.

A TC não mostrou alterações cranianas.

A normalização neurológica ocorreu em dois dias; não necessitou de cirurgia e teve alta no 4.º dia com valor de 5 de GOS.

No 12.º mês pós-TCE, a mãe percebeu redução do rendimento escolar, diminuição da atividade física e sonolência.

A VC no 1.º ano foi de 4,5 cm/ano (escore Z -1,35, percentil 9). O escore Z de estatura passou de -1,48 para -1,66, queda de 0,18 DP (Gráfico 15).

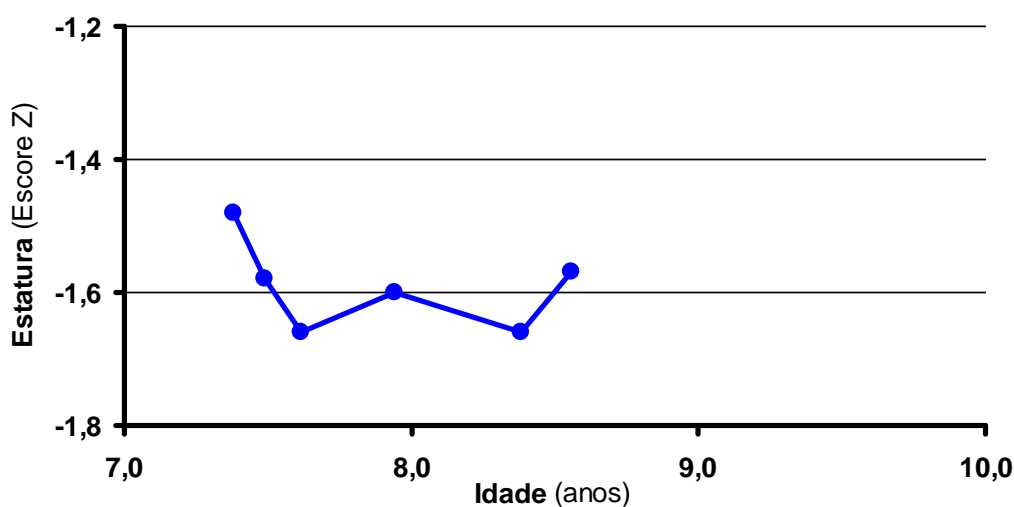


GRÁFICO 15 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 26, SEM TRATAMENTO

Os valores basais de cortisol e ACTH na admissão e alta, os picos de GH, de cortisol e de ACTH nos ITTs, os picos de TSH nos testes de TRH, os valores de IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T e TBG são mostrados na tabela 20.

Os valores de T₄-T e T₄-L, obtidos no 12.º mês, foram 7,8µg/dl e 1,11ng/dl, respectivamente, redução de 35% (T₄-T) e 34% (T₄-L) em relação aos valores da admissão e concomitantemente diminuição do pico do TSH (Tabela 20).

TABELA 20 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T₄, DO PACIENTE 26

HORMÔNIO	Ad	At	MÊS PÓS-TCE												
			3.º	12.º	14.º	16.º	18.º	21.º	24.º	30.º	31.º	32.º	34.º	40.º	48.º
Tto: L-T ₄	N	N	N	N	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S
GH ng/ml			7,0	11,8	4,9 ⁽¹⁾						6,4				
IGF-1 ng/ml	46	41	54	49			97	85	131		94			127	161
IGF-1 DP	-2,11	-2,54	-1,90	-2,44			-0,84	-1,47	-0,49		-1,22			-0,92	-0,86
T ₄ -T µg/dl	12,0	12,6	8,3	7,8	8,7	8,5	11,0	8,4	9,3	10,0	8,3	10,6	6,8	7,2	10,5
T ₄ -L ng/dl	1,67	1,61	1,08	1,11	1,11	1,08	1,49	1,08	1,18	1,69	1,31	1,72	1,26	1,13	1,68
T ₃ -T ng/dl					121	127		147	136	111	129	132	142	124	
TSH µUI/ml			17,8	10,0											
TBG µg/ml	21,3	18,3	10,8	10,6			16,9	16,8	19,3		22,1				
Cortisol µg/dl	41,0 ⁽²⁾	49,0 ⁽²⁾	20,7	25,3							19,2				
ACTH pg/ml	135,0 ⁽²⁾	5,5 ⁽²⁾	143,0	134,0											

NOTA: Ad - Admissão; At - Alta; Tto - tratamento; N - não; S - sim.

(1) Pico de GH no teste da clonidina.

(2) Valor basal.

No 14.º mês (IC 8,5 anos) iniciou tratamento com L-T4.

A VC no 2.º ano, em vigência do tratamento, foi de 4,7cm/ano (escore Z -0,84, percentil 20). O escore Z de estatura manteve-se em -1,66 no 24.º mês. No 3.º ano, a VC foi de 5,2cm/ano (escore Z 0,01, percentil 50). O escore Z de estatura variou de -1,66 para -1,47, aumento de 0,19 DP (Gráfico 16). Este valor era semelhante ao da admissão. Na última avaliação (IC 10,8 anos), o paciente continuava pré-púbere.

Entretanto, no 34.º mês de acompanhamento (IC 10,2 anos), observou-se nova queda do escore Z de estatura, piora do rendimento escolar, com reprovação, associados à queda dos valores de T4-T e T4-L, devido ao uso irregular da medicação.

No 16.º, 30.º e 40.º meses pós-TCE, as IC eram 8,8, 9,8 e 10,7 anos e as respectivas IO, 7, 9 e 10 anos.

No 22.º mês, o paciente apresentou novo episódio de TCE, porém sem necessidade de internação.

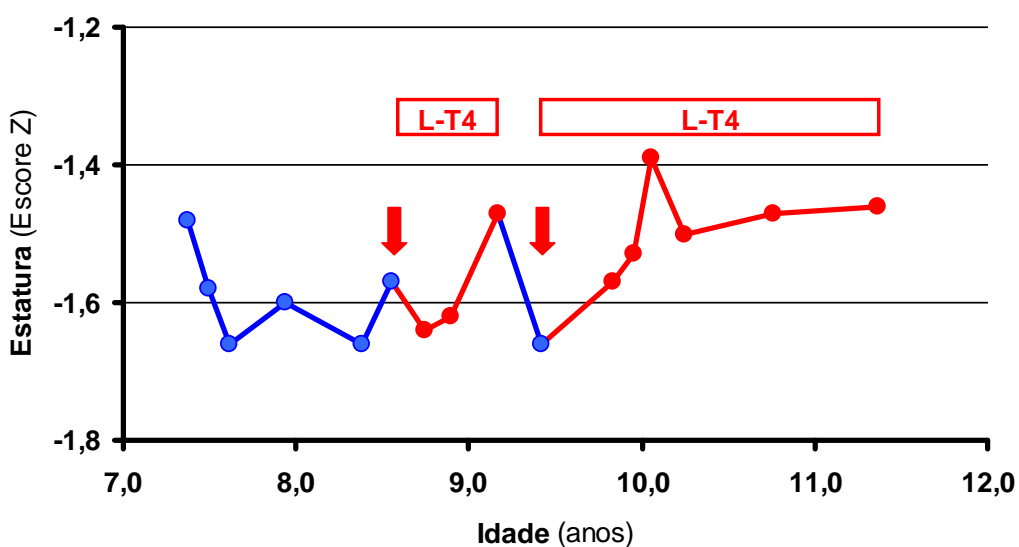


GRÁFICO 16 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO PACIENTE 26, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T₄.

Os valores de IGF-1, na vigência do uso de L-T₄, são mostrados na tabela 20 e no gráfico 17.

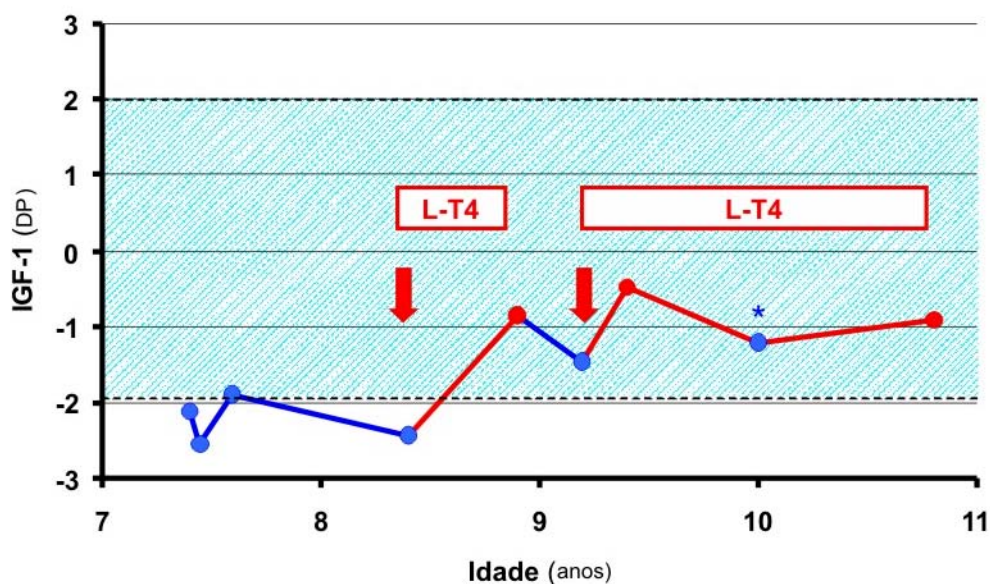


GRÁFICO 17 - EVOLUÇÃO DOS VALORES DE IGF-1 DO PACIENTE 26, EM DP, SEM E DURANTE O TRATAMENTO COM rhGH

* Uso irregular da medicação.

As pesquisas de APA realizadas na admissão, 12.º, 24.º e 36.º meses foram: positiva 1/8, positiva 1/16, positiva 1/16 e positiva 1/16, respectivamente (Quadro 2). e as de AHA foram: positiva 1/32, positiva 1/128, positiva 1/64 e positiva 1/64, respectivamente (Quadro 4). ATPO pesquisado no 40.º mês foi negativo.

O tempo de acompanhamento deste paciente, até o momento, é de 48 meses.

- **Caso 7:** Paciente 49 – Insuficiência Adrenal manifestada na internação e no 3.º ano e Hipotireoidismo no 1.º ano

Adolescente feminina, com 17,2 anos, puberdade completa (menarca aos 13 anos), vítima de acidente de trânsito (colisão motocicleta-automóvel), com perda de consciência de curta duração no local.

Na admissão apresentava lesão em região occipital, otorragia, sangramento nasal e lesão em dorso e valor de GCS de 13.

A TC mostrou fratura temporal direita, hematoma extradural em região parietal direita e contusão hemorrágica fronto-temporal bilateral.

No 2.º dia de internação, a paciente estava lúcida e orientada, porém quando se sentava, apresentava tonturas e náuseas, e com síncope ao assumir a posição ortostática.

Os valores de cortisol na admissão e no 3.º dia foram 16,0 e 18,9µg/dl, respectivamente, e o valor de ACTH na admissão foi <5,0pg/ml.

No 4.º dia de internação, iniciou tratamento com hidrocortisona, iv, na dose de 50mg a cada 6 horas, com regressão completa do quadro clínico em poucas horas. Após seis dias de uso contínuo, a medicação foi suspensa.

Não houve necessidade de cirurgia e teve alta no 11.º dia, com valor de 5 de GOS.

No 16.º dia pós-TCE, houve recidiva do quadro de instabilidade hemodinâmica e iniciada hidrocortisona oral, na dose de 30mg/dia (20mg às 7h e 10mg às 18h) durante 40 dias. A paciente suspendeu o tratamento por iniciativa própria; por isso foi orientada a utilizar o glicocorticoide na presença de fraqueza e (ou) tontura. A partir de 5.º mês pós-TCE foi suspenso o tratamento com glicocorticoide. A paciente foi orientada sobre os riscos de insuficiência adrenal aguda em casos de estresse e recebeu carta com informações para emergências, com dados sobre identificação e tratamento.

Os picos de cortisol, nos testes de ITTs, realizados nos 3.º, 6.º e 13.º meses, foram 21,4, 21,8 e 17,0µg/dl, respectivamente. Os picos de ACTH, nos mesmos testes, foram: 115, 100 e 47pg/ml.

No 10.º mês, a paciente passou a queixar-se de dificuldade de memória, sonolência, cansaço, preferência por temperatura ambiental mais elevada e necessidade de uso mais frequente de agasalhos. Entretanto, os valores de T₄-T e T₄-L, no 13.º mês, apresentavam pouca alteração em relação aos valores da admissão (T₄-T: 5,8 e 6,2µg/dl; T₄-L: 0,97 e 0,82ng/dl, na admissão e 13.º mês, respectivamente).

Os valores basais de cortisol e ACTH na admissão e alta, os picos de GH, de cortisol e de ACTH nos ITTs, os picos de TSH nos testes de TRH, os valores de IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T e TBG são mostrados na tabela 21.

TABELA 21 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T₄, DA PACIENTE 49

HORMÔNIO	Ad	At	MÊS PÓS-TCE											
			0,5.º	3.º	6.º	13.º	15.º	18.º	22.º	26.º	28.º	32.º	36.º	39.º
Tto: L-T ₄	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	S	S	S	S
GH ng/ml				>40	24,2	27,2								
IGF-1ng/ml	141	78	205	174	240	242		257	341		264		218	255
IGF-1 DP	-2,98	-4,63	-1,82	-2,34	-1,33	-0,69		-0,33	1,08		0,20		0,01	0,52
T ₄ -T µg/dl	5,8	8,3	6,9	5,9	6,0	6,2	6,6	9,9	5,6	4,4	5,3	5,8	7,8	9,8
T ₄ -L ng/dl	0,97	1,15	1,15	1,05	0,97	0,82	1,14	1,54	0,99	0,89	1,06	1,03	1,14	1,65
T ₃ -T ng/dl					93	121	99	75	84	110	113	101	117	130
TSH µUI/ml				15,6	13,5	13,9								
TBG µg/ml	15,1	21,6	20,4	17,1		18,2		14,8	19,0					
Cortisol µg/dl	16,0 ⁽¹⁾	18,9 ⁽²⁾	10,8 ⁽¹⁾	21,4	21,8	17,0					17,1 ⁽³⁾			
ACTH pg/ml	<5,0 ⁽¹⁾			115,0	99,9	46,8					14,1 ⁽³⁾			

NOTA: Ad - Admissão; At - Alta; Tto - tratamento; N - não; S - sim.

(1) Valor basal sem uso de hidrocortisona.

(2) Valor antes do uso de hidrocortisona, na internação.

(3) Pico após CRH.

No 15.º mês (IC 18,5 anos), iniciou teste terapêutico com L-T₄, com melhora evidente do quadro clínico.

No 26.º mês, a paciente suspendeu voluntariamente o tratamento 15 dias antes da consulta. Os valores de T₄-T e T₄-L foram de 4,4µg/dl e 0,89ng/dl, respectivamente, queda de 23% do T₄-T e de 8% do T₄-L, em relação aos valores da admissão. Nessa mesma ocasião, a paciente apresentou episódios repetidos de náusea e tontura ao levantar-se, pela manhã, com duração de alguns minutos a até 3 horas. Foi medicada com prednisona, 5mg pela manhã, com melhora dos sintomas. Teste do CRH efetuado nessa ocasião mostrou pico de cortisol de 17,1µg/dl e de ACTH de 14,1pg/ml.

No 7.º mês pós-TCE, a IC era de 16,8 anos e a IO de 17 anos.

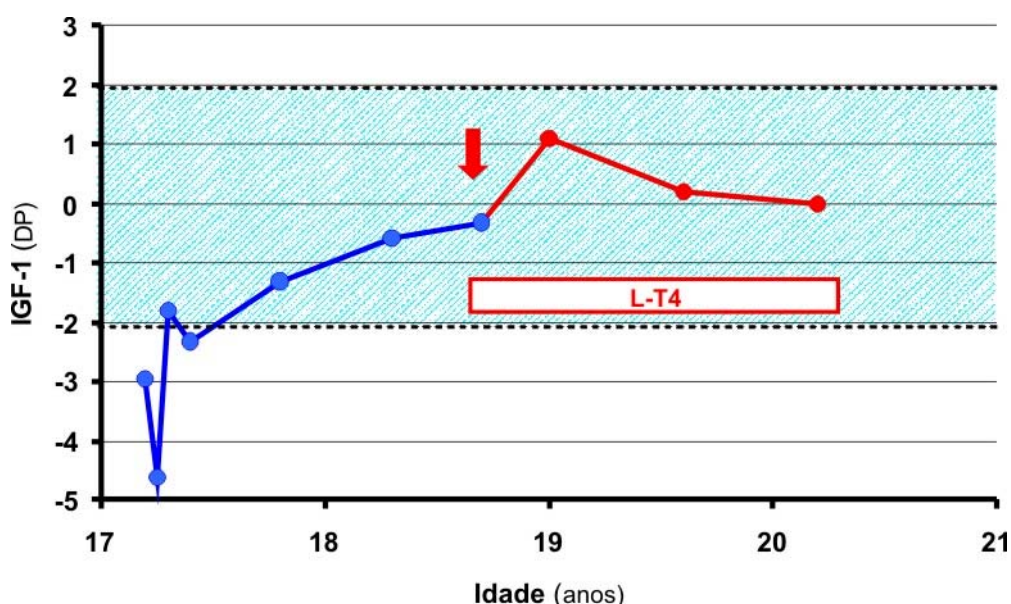


GRÁFICO 18 - EVOLUÇÃO DOS VALORES DE IGF-1 DA PACIENTE 49, EM DP, SEM E DURANTE O TRATAMENTO COM L-T₄

As pesquisas de APA realizadas na admissão, 12.º e 24.º meses foram: positiva 1/16, positiva 1/64 e positiva 1/64, respectivamente (Quadro 2). e as de AHA foram todas negativas (Quadro 4). ATPO pesquisado no 32.º mês foi negativo.

Fornecida carta para emergências (Anexo 3).

O tempo de acompanhamento desta paciente, até o momento, é de 39 meses.

▪ **Caso 8:** Paciente 20– Hipotireoidismo manifestado no 2.º ano

Adolescente masculino de 16,3 anos, com puberdade incompleta (testículos 10ml e pubarca estágio 4), sofreu queda de bicicleta, com perda de consciência no local do acidente. Foi admitido com valor de 13 de GCS, lesão de face e sem outras lesões.

A TC não mostrou alterações cranioencefálicas.

A normalização neurológica ocorreu em dois dias, não necessitou de cirurgia e teve alta no 6.º dia, com valor de 5 na escala de GOS.

A partir do 15.º mês, apresentou diminuição da vontade para prática de atividades físicas e cognitivas e obstipação.

Os valores basais de cortisol e ACTH na admissão e alta, os picos de GH, de cortisol e de ACTH nos ITTs, os picos de TSH nos testes de TRH, os valores de IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T e TBG são mostrados na tabela 22.

No 17.º mês pós-TCE, a IO era de 16 anos e a IC de 17,8 anos.

Os picos de cortisol, nos testes de ITTs, realizados nos 3.º e 12.º meses, foram: 21,2 e 17,9µg/dl, respectivamente.

TABELA 22 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T₄, DO PACIENTE 20

HORMÔNIO	Ad	At	MÊS PÓS-TCE							
			3.º	12.º	14.º	19.º	21.º	26.º	29.º	32.º
Tto: L-T ₄	N	N	N	N	N	S	S	N	S	S
GH ng/ml			19,2	31,3						
IGF-1 ng/ml	273	303	309	238			273	183	312	350
IGF-1 DP	-1,51	-1,21	-1,15	-1,49			-0,60	-1,73	-0,19	0,67
T ₄ -T µg/dl	6,0	6,1	6,3	6,6	6,3	10,2	8,8	7,9	7,0	7,2
T ₄ -L ng/dl	0,91	1,05	0,94	0,96	0,93	1,40	1,14	1,20	1,20	1,37
T ₃ -T ng/dl					78		124	113	92	98
TSH µUI/ml			12,9	12,4						
TBG µg/ml	17,4	21,7	13,7	15,6			18,1	19,1	15,0	17,6
Cortisol µg/dl	24,4 ⁽¹⁾	25,4 ⁽¹⁾	21,2	17,9						
ACTH pg/ml	12,3 ⁽¹⁾	11,1 ⁽¹⁾	50,7	158						

NOTA: Ad - Admissão; At - Alta; Tto - tratamento; N - não; S - sim.

(1) Valor basal.

No 17.º mês pós-TCE (IC 17,8 anos), não obstante exames laboratoriais normais, iniciou-se teste terapêutico com L-T₄, na dose de 100µg/dia, com melhora clínica.

Nos meses 25.º e 26.º, com interrupção voluntária da L-T₄, o valor de IGF-1 diminuiu para 183ng/ml (-1,73 DP) (Gráfico 19) (Tabela 22).

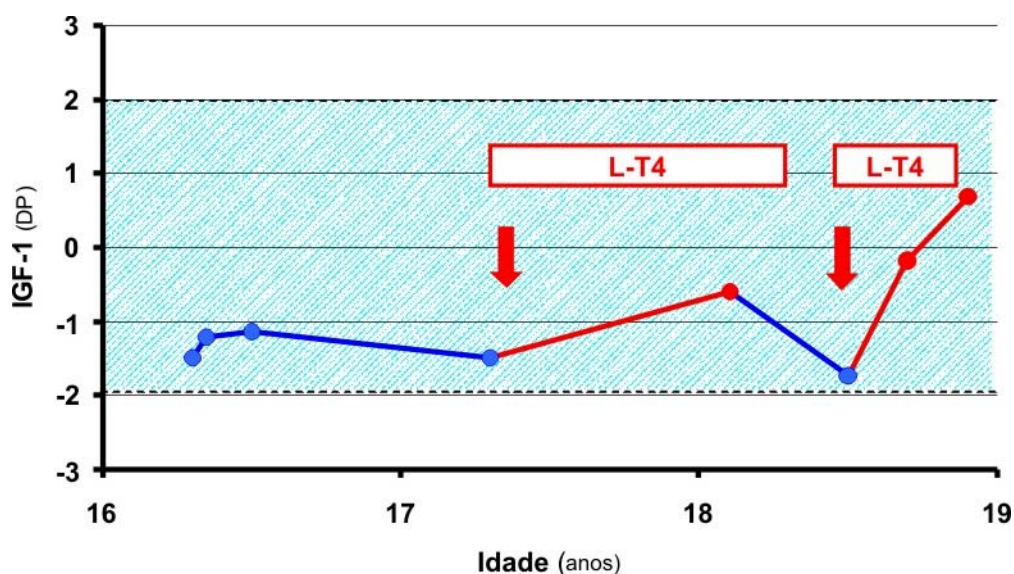


GRÁFICO 19 - EVOLUÇÃO DOS VALORES DE IGF-1 DO PACIENTE 20, EM DP, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T₄.

As pesquisas de APA realizadas na admissão, 12.^o, 24.^o e 36.^o meses foram: negativa, positiva 1/16, positiva 1/64 e positiva 1/32, respectivamente (Quadro 2) e as de AHA foram todas negativas (Quadro 4). ATPO pesquisado no 14.^o mês foi negativo.

O tempo de acompanhamento deste paciente, até o momento, é de 32 meses.

- **Caso 9:** Paciente 11 – Insuficiência Adrenal e Hipotireoidismo manifestados no 3.^o ano

Adolescente masculino, com 14,9 anos, com puberdade incompleta (volume testicular 15ml e pubarca estágio 4), apresentou queda de bicicleta, com perda de consciência de curta duração no local. Admitido com valor de 13 pela escala de GCS, lesão em face, fratura de 2.^o quirodáctilo e amnésia lacunar.

A TC não mostrou alterações cranianas, porém apresentava fratura de ossos da face.

Durante a avaliação radiológica óssea, na admissão, foi detectada lesão óssea crônica. Realizou biópsia cirúrgica, durante a internação. Resultado histopatológico mostrou lesão de natureza benigna.

A normalização neurológica ocorreu em dois dias e a alta no 8.^o dia com valor de 5 pela escala de GOS.

Paciente já havia sofrido 3 TCEs anteriormente. O primeiro com oito meses, por queda de "andador", com perda de consciência de curta duração e internação por um dia; aos 7 e 9 anos teve outros dois traumas em cabeça, ambos sem perda de consciência e sem necessidade de internação.

No 3.º mês de seguimento do presente estudo, foi atropelado enquanto andava de bicicleta. Não houve necessidade de internação.

No 48.º mês de acompanhamento, teve novo acidente de trânsito (colisão moto-automóvel) sem perda de consciência e sem necessidade de internação.

No 33.º mês pós-TCE, apresentou dois episódios de tonturas, náuseas e astenia, com piora na posição ortostática, pela manhã, com alívio parcial quando em decúbito e sem uma causa identificável clinicamente. Mãe referiu que o paciente estava menos ativo.

Na admissão, as dosagens de cortisol e ACTH foram 15,2µg/dl e 8,1pg/ml, respectivamente.

Os picos de cortisol, nos ITTs, realizados nos 3.º, 9.º, 13.º e 33.º meses, foram: 15,7, 18,4, 15,6 e 13,1µg/dl, respectivamente. Os picos de ACTH, nos mesmos testes, foram 9,3, 10,0, 10,8, e 5,6pg/ml.

No 33.º mês, foi realizado o teste do CRH. Os picos de cortisol e ACTH foram 15,9µg/dl e 15,9pg/ml, respectivamente.

No 36.º mês (17,9 anos), indicou-se o uso de prednisona, na dose de 5mg pela manhã e 2,5 à noite. O paciente fez uso por 1 mês. Neste período, não apresentou crise de tontura ou fraqueza. Foi suspenso o uso contínuo e indicado o uso da medicação somente quando necessário. Fornecida carta para emergências (Anexo 3).

Os picos de GH e de cortisol, nos ITTs, os picos de TSH nos testes de TRH e os valores de IGF-1 e T₄-T, T₄-L, T₃-T e TBG são mostrados na tabela 23.

Os níveis de T₄-T e T₄-L apresentaram redução gradativa, a partir do 3.º mês pós-TCE.

No 35.º mês, referiu sensibilidade aumentada à temperatura ambiente baixa e diminuição da disposição física.

TABELA 23 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT), SEM E DURANTE TRATAMENTO COM L-T₄, DO PACIENTE 11

HORMÔNIO	Ad	At	MÊS PÓS-TCE											
			3.º	9.º	13.º	34.º	35.º	36.º	37.º	38.º	41.º	45.º	49.º	52.º
Tto: L-T ₄	N	N	N	N	N	N	N	S	S ⁽¹⁾	S ⁽²⁾	S	S	S	S
GH ng/ml			13,7	3,5	9,4	7,2								
IGF-1ng/ml	371	314	400	226	365				445		329	373	389	322
IGF-1 DP	-0,64	-1,01	-0,63	-2,08	-0,72				0,86		-0,01	0,32	0,44	0,41
T ₄ -T µg/dl	8,0	7,8	6,1	5,8	6,0	5,8	5,3	5,4	5,2	4,8	6,9	6,6	7,3	7,8
T ₄ -L ng/dl	1,22	1,29	1,01	1,00	1,01	0,92	0,99	1,11	1,05	0,96	1,26	1,11	1,18	1,41
T ₃ -T ng/dl							120	107	85	115	144	94	138	128
TSH µUI/ml			7,9	14,6	19,8	12,5								
TBG µg/ml	17,4	18,7	14,2		14,5									
Cortisol µg/dl	15,2 ⁽³⁾	10,7 ⁽³⁾	11,5	18,4	15,6	13,1				15,9 ⁽⁴⁾				
ACTH pg/ml	8,2 ⁽³⁾	7,2 ⁽³⁾	9,3	10,0	10,8	5,6				15,9 ⁽⁴⁾				

NOTA: Ad - Admissão; At - Alta; Tto - tratamento; N - não; S - sim.

(1) Associado prednisolona.

(2) Uso irregular da L-T₄.

(3) Valor basal.

(4) Pico pós-CRH.

No 35.º mês (17,8 anos), iniciou-se teste terapêutico com L-T₄. O uso foi irregular nos primeiros três meses. Houve aumento da atividade física e da disposição com o tratamento.

No 38.º mês, durante o uso irregular da medicação, o valor de T₄-T atingiu 4,8µg/ml e o T₄-L 0,96ng/ml. Redução de 39% e 21%, respectivamente

Nos 9.º e 35.º meses pós-TCE, as IC (15,7 e 17,8 anos) e IO (16 e 18 anos) eram semelhantes.

Durante o uso de L-T₄, os valores de IGF-1, obtidos nos 37.º, 41.º, 45.º e 49.º meses, foram: 445, 329, 373 e 389 ng/ml, correspondendo aos 0,86, 0,01, 0,32 e 0,44 DP, respectivamente (Tabela 23 e Gráfico 20).

O paciente continua em uso da L-T₄.

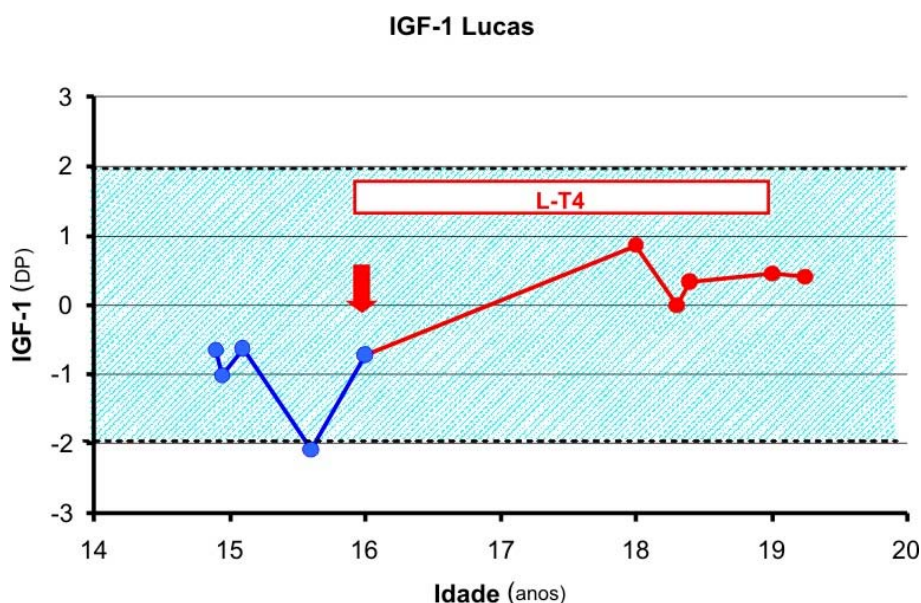


GRÁFICO 20 - EVOLUÇÃO DOS VALORES DE IGF-1 DO PACIENTE 11, EM DP, SEM E DURANTE O TRATAMENTO COM L-T₄.

As pesquisas de APA realizadas na admissão, 12.º e 36.º meses foram: positiva 1/8, positiva 1/32 e positiva 1/64, respectivamente (Quadro 2) e as de AHA foram negativas (Quadro 4). ATPO pesquisado no 45.º mês foi negativo.

O tempo de acompanhamento, até o momento, é de 52 meses.

4.2.3 Casos de deficiência adeno-hipofisária sem manifestações clínicas (Casos: 10 e 11)

- **Caso 10:** Paciente 16 – Insuficiência Adrenal – sem manifestações clínicas e com alterações laboratoriais a partir do 3.º mês

Paciente feminina com 11,1 anos, com puberdade incompleta (telarca estágio 1 e pubarca estágio 3), sofreu queda de desnível de 3 metros de altura (telhado), sem perda de consciência no local.

Admitida com valor de 13 pela GCS, trauma na região frontal, otorragia e referindo diplopia.

A TC mostrou fratura temporal e do rochedo à direita, occipital à esquerda, contusões hemorrágicas no lobo frontal à direita.

Recebeu dexametasona do 4.º ao 10.º dia para tratamento de diplopia.

A normalização neurológica ocorreu em dois dias, não houve necessidade de cirurgia e a alta se deu no 10.º dia com valor de 5 pela escala de GOS.

Na admissão, a paciente apresentou dosagem de cortisol de 24,2µg/dl e de ACTH de 109pg/ml.

Os picos de cortisol nos testes de ITT, realizados nos 3.º, 13.º e 29.º meses, foram 16,2, 16,6 e 10,1µg/dl e os picos de ACTH foram 29,0, 42,8 e 24,4pg/ml, respectivamente.

No 32.º mês, foi realizado teste do CRH. O pico de cortisol foi de 18,4µg/dl e o de ACTH de 27,9pg/ml.

As VC foram: 8,8cm/ano no 1.º ano (escore Z 5,41, percentil >99), 5,7cm/ano no 2.º ano (escore Z 2,54, percentil 99,4) e 4,5cm/ano no 3.º ano (escore Z 1,60, percentil 94) e no 4.º ano, a VC foi de 2,0cm/ano (escore Z -1,25, percentil 11). A menarca ocorreu no 29.º mês (IC 13,5 anos). O escore Z de estatura na admissão era de -0,93 e no 45.º mês de -0,58, incremento de 0,35 DP (Gráfico 21).

Até o momento, a paciente ainda não apresentou manifestações clínicas de insuficiência adrenal.

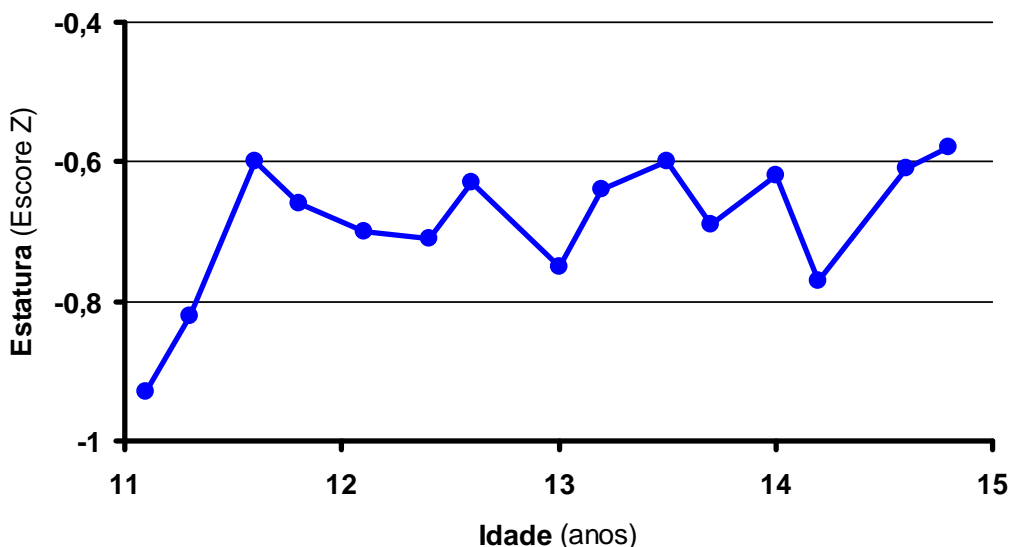


GRÁFICO 21 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DA PACIENTE 16

Os picos de GH e de cortisol, nos ITTs, os picos de TSH nos testes de TRH e os valores de IGF-1 e T₄-T, T₄-L, T₃-T e TBG são mostrados na tabela 24.

No 16.º mês pós-TCE, a IC era de 12,4 anos e a IO de 12,5 anos.

TABELA 24 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT) NA INTERNAÇÃO E ACOMPANHAMENTO, DA PACIENTE 16

HORMÔNIO	Ad	At	MÊS PÓS-TCE								
			3.º	13.º	26.º	29.º	32.º	38.º	42.º	45.º	48.º
GH ng/ml			12,6	15,3		15,6					
IGF-1ng/ml	122	194	196	229	262		496		328	537	310
IGF-1 DP	-1,96	-0,50	-0,48	-0,90	-1,10		0,60		-0,88	0,48	-1,22
T ₄ -T µg/dl	9,3	11,6	6,9	7,4	8,0	6,1	8,1	8,3	6,5	7,4	7,4
T ₄ -L ng/dl	1,16	1,39	1,08	1,17	1,09	0,93	1,18	1,21	1,05	1,07	1,05
T ₃ -T ng/dl						124	169	148		153	
TSH µUI/ml			13,0	13,3							
TBG µg/ml	19,0	20,1	15,0	11,6	21,4		18,7				
Cortisol µg/dl	24,0 ⁽¹⁾	⁽²⁾	16,2	16,6		10,1	18,4 ⁽³⁾				
ACTH pg/ml	109,0 ⁽¹⁾	⁽²⁾	29,0	42,8		24,4	27,9 ⁽³⁾				

NOTA: Ad - Admissão; At - Alta.

(1) Valor basal.

(2) Em uso de dexametasona.

(3) Pico pós-CRH.

As pesquisas de APA realizadas na admissão, 24.º e 36.º meses foram: negativa, positiva 1/16 e positiva 1/32, respectivamente (Quadro 2) e as de AHA foram todas negativas (Quadro 4). ATPO pesquisado no 48.º mês foi negativo.

Até o momento, a paciente não apresentou manifestações de insuficiência adrenal e recebeu carta para emergências (Anexo 3).

O tempo de acompanhamento, até o momento, é de 48 meses.

- **Caso 11:** Paciente 46 – Insuficiência Adrenal – Sem manifestações clínicas e com alterações laboratoriais a partir do 3.º mês

Menina de 7,7 anos, pré-púbere, sofreu queda de desnível de 1 metro com perda de consciência de curta duração.

Admitida com valor de 14 pela escala de GCS, trauma na região occipital, sem outras lesões; entretanto, apresentou crise convulsiva na admissão.

A TC não mostrou alterações cranianas.

A normalização neurológica ocorreu em dois dias, teve alta no 3.º dia, com valor de 5 pela escala de GOS.

A paciente apresentou, na admissão, dosagens de cortisol de 34,8µg/dl e de ACTH de 36pg/ml.

Os picos de cortisol nos teste de ITTs, realizados nos 3.º e 15.º meses, foram 10,5 e 14,8µg/dl e os de ACTH foram 15,3 e 24,9pg/ml, respectivamente.

No 25.º mês, foi realizado o teste do CRH. O pico de cortisol foi de 14,7µg/dl e o de ACTH de 41,3pg/ml.

As VC foram: 5,3cm/ano no 1.º ano (escore Z -0,25, percentil 40), 6,2cm/ano no 2.º ano (escore Z 0,91, percentil 82) e 8,8cm/ano no 3.º ano (escore Z 5,14, percentil >99). O escore Z de estatura na admissão era de 0,88, e no 36.º mês de 1,23, incremento de 0,35 DP (Gráfico 22).

Iniciou telarca no 15.º mês (IC 9 anos) e no 36.º mês (IC 10,8 anos) apresentava mamas e pubarca em estágio 4.

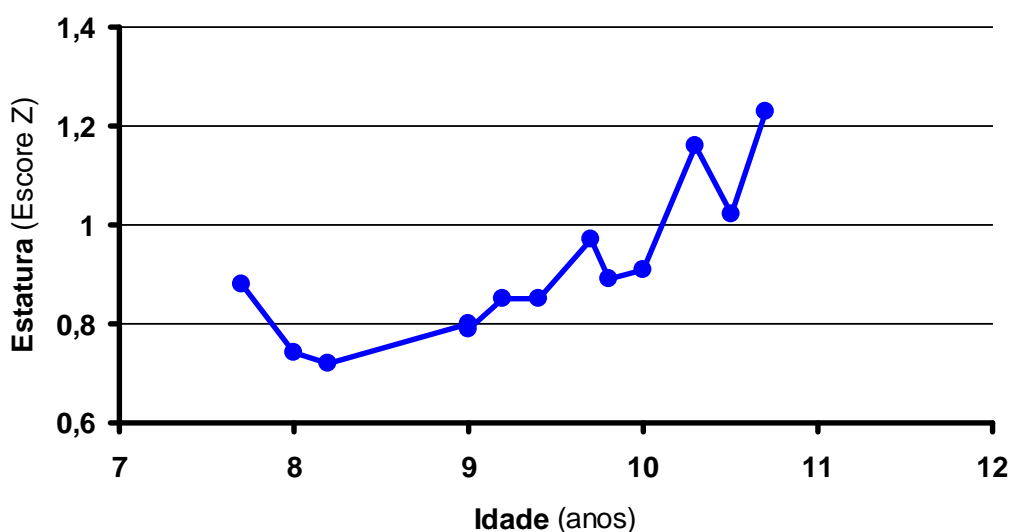


GRÁFICO 22 - EVOLUÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DA PACIENTE 46

Os picos de GH e de cortisol, nos ITTs, os picos de TSH nos testes de TRH e os valores de IGF-1 e T₄-T, T₄-L, T₃-T e TBG são mostrados na tabela 25.

No 15.º e 27.º meses pós-TCE, as IC eram 9, 10 e 11 anos e as IO de 11, 12 e 12 anos.

TABELA 25 - VALORES DE GH (PICO NO ITT), IGF-1, T₄-T, T₄-L, T₃-T, TSH (PICO PÓS-TRH), TBG, CORTISOL (PICO NO ITT) E ACTH (PICO NO ITT) NA INTERNAÇÃO E ACOMPANHAMENTO, DA PACIENTE 46

HORMÔNIO	Ad	At	MÊS PÓS-TCE									
			3.º	12.º	15.º	18.º	24.º	27.º	30.º	33.º	36.º	39.º
GH ng/ml			2,5	3,5	9,8 ⁽¹⁾							
IGF-1ng/ml	218	281	236		281	366	360				740	741
IGF-1 DP	1,06	1,63	1,03		1,12	1,78	1,73				2,69	2,69
T ₄ -T µg/dl	10,2	10,9	8,4		8,4	9,2	8,9	6,6	6,9	7,1	7,1	6,3
T ₄ -L ng/dl	1,53	1,58	1,30		1,37	1,05	1,39	1,16	1,08	1,22	1,02	0,94
T ₃ -T ng/dl							113	170	154	171	131	
TSH µUI/ml			9,1		8,5							
TBG µg/ml	18,3	20,9	19,9		23,3	18,6	20,0					
Cortisol µg/dl	34,8 ⁽²⁾	23,7 ⁽²⁾	10,5		14,8		14,7 ⁽³⁾					
ACTH ng/lm	36,1 ⁽²⁾	<5,0 ⁽²⁾	15,3		24,8		41,3 ⁽³⁾					

NOTA: Ad - Admissão; At - Alta;

(1) Pico de GH no teste da clonidina.

(2) Valor basal.

(3) Pico pós-CRH.

As pesquisas de APA realizadas na admissão, 12.º e 24.º meses foram: positiva 1/16, positiva 1/32 e positiva 1/32, respectivamente (Quadro 2). e as de AHA foram: positiva 1/8, positiva 1/8 e positiva 1/8, respectivamente (Quadro 4). ATPO pesquisado no 33.º mês foi negativo.

Até o momento, a paciente não apresentou manifestações de insuficiência adrenal e recebeu carta para emergências (Anexo 3).

O tempo de acompanhamento deste paciente, até o momento, é de 39 meses.

4.2.4 Características gerais, dados auxiológicos e neurológicos dos pacientes dos Subgrupos B1 e B2

Os Subgrupos B1 e B2 não apresentaram diferenças estatísticas em relação à idade, ao estágio de puberdade na admissão, à estatura, ao peso e ao IMC na admissão e 12.º mês, bem como na velocidade de crescimento no 1.º ano de acompanhamento. Observou-se, entretanto, diferença quanto ao gênero: predomínio de meninos no Subgrupo B1 e meninas no Subgrupo B2 (Tabela 26); e diferenças em relação à perda de consciência no momento do trauma, eixo de deslocamento do encefálo e tempo de acompanhamento (Tabela 28).

TABELA 26 - IDADE, SEXO, ESTÁDIO PUBERAL NA ADMISSÃO, ESTATURA, PESO E IMC NA ADMISSÃO E 12.º MÊS, VELOCIDADE DE CRESCIMENTO NO 1.º ANO DOS PACIENTES DOS SUBGRUPOS B1 E B2 EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) E ANÁLISE ESTATÍSTICA

	SUBGRUPO B1 (n=11)	SUBGRUPO B2 (n=20)	B1 vs B2
Idade (anos)	11,4 (2,5-17,2)	10,1(2,4-18,6)	ns
Sexo			
Masculino	7	8	p<0,05
Feminino	4	12	
Puberdade			
Ausente	5	11	ns
Incompleta	2	2	
Completa	4	7	
Estatura (Escore Z)			
Inicial	-0,22 (-1,53-0,88)	-0,61 (-2,62-1,23)	ns
No 12.º mês	-0,23 (-1,66-0,80)	-0,67 (-2,95-1,17)	ns
Peso (Escore Z)			
Inicial	-0,39 (-1,59-0,66)	-0,42 (-3,00-2,62)	ns
No 12.º mês	-0,50 (-1,57-0,91)	-0,61 (-2,14-2,87)	ns
IMC (Escore Z)			
Inicial	-0,44 (-1,23-0,97)	-0,32 (-2,21-2,24)	ns
No 12.º mês	-0,47 (-1,45-1,32)	-0,30 (-1,86-2,47)	ns
Velocidade Crescimento no 1.º ano (Escore Z)	0,81 (-2,81-5,23)	1,16 (0,04-4,93)	ns

NOTA: ns - não significativo.

A causa mais frequente do TCE foi acidente de trânsito, sendo o por bicicleta o mais observado. Quando somamos os acidentes por bicicleta e motocicleta, por terem mecanismos semelhantes de trauma, encontramos 5 em 11 (45%) no Subgrupo B1 e 6 em 20 (30%) no Subgrupo B2. Outra causa frequente no Subgrupo B1 foi queda, 4 em 11 casos (35%), enquanto no Subgrupo B2 foram 4 em 20 (20%). Apesar dessas frequências, não se observou diferença significativa entre os Subgrupos, devido ao tamanho da amostra. Nenhum paciente com acidente por carro apresentou DAH (Tabela 27).

TABELA 27 - CAUSA DO TCE NOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA

CAUSA DO TCE	GRUPO B (n=31)	SUBGRUPO B1 (n=11)	SUBGRUPO B2 (n=20)	B1 vs B2
Trânsito Total	20	6	14	ns
Bicicleta	7	3	4	
Carro	6	0	6	
Moto	4	2	2	
Ônibus	2	1	1	
Trator	1	0	1	
Queda	8	4	4	
Outros	3	1	2	

NOTA: ns - não significativo.

As variáveis causa do TCE (Tabela 27), GCS na admissão, alterações na TC de crânio (presença de fratura de crânio, hematoma, hemorragia subaracnoide, edema cerebral, concussão e desvio de linha média), politraumatismo, otorragia, realização de cirurgia neurológica ou não neurológica, tempo para normalização neurológica e de internação e escore de GOS na alta não apresentaram diferença estatística significativa entre os Subgrupos B1 e B2. Entretanto, observou-se diferença significativa em relação ao eixo de deslocamento da massa encefálica, bem como tempo de acompanhamento (maior no Subgrupo B1) (Tabela 28).

TABELA 28 - ASPECTOS NEUROLÓGICOS CLÍNICOS E DE IMAGEM, PRESENÇA DE POLITRAUMATISMO, REALIZAÇÃO DE CIRURGIAS, DOS PACIENTES DOS SUBGRUPO B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA

	SUBGRUPO B1 (n=11)	SUBGRUPO B2 (n=20)	B1 vs B2
Perda de Consciência no Trauma	8	10	p<0,05
Escala de Glasgow (Admissão)			
Leve (13-15)	9	13	ns
Moderado (8-12)	0	5	
Grave (3-7)	2	2	
Eixo de Deslocamento Encefálico ⁽¹⁾			
Anteroposterior	9/10	12/19	p<0,05
Lateral	1/10	7/19	
TC ⁽²⁾ Alterada	5	14	ns
TC com Fratura de Crânio	4	11	ns
TC com Hematoma e (ou) Hemorragia Subaracnoide	2	4	ns
TC com Edema e (ou) Concussão Cerebral	3	6	ns
TC com Desvio de Linha Média	0	2	ns
Politraumatismo	2	3	ns
Otorragia	2	3	ns
Cirurgia Neurológica	0	2	ns
Cirurgia não Neurológica	2	3	ns
Tempo para Normalização Neurológica ⁽³⁾ (dias)	2 (2-14)	2 (2-9)	ns
Tempo de internação ⁽³⁾ (dias)	5,0 (3-14)	4,5 (3-17)	ns
GOS (Alta)			
Boa recuperação (5)	10	18	ns
Desabilidade moderada (4)	0	2	
Desabilidade severa (3)	1	0	
Tempo de Acompanhamento ⁽³⁾ (meses)	43,8 (32,3-51,7)	35,1 (12,1-51,6)	p<0,01

NOTA: ns - não significativo.

(1) Em 2 pacientes não foi possível determinar o eixo de deslocamento.

(2) TC – Tomografia Computadorizada de Crânio.

(3) Valores em mediana (mínimo e máximo).

4.2.5 Dados hormonais dos Subgrupos B1 e B2

4.2.5.1 Eixo GH- IGF-1

Glicemias no ITT

Em todos os ITT dos 3.º e 12.º meses, a glicemia foi <50mg/dl, exceto em duas situações: no teste do 3.º mês do paciente 51, a glicemia foi de 51mg/ml, porém o pico de GH foi de 18,8ng/ml, e no teste do 12.º mês da paciente 41 a glicemia foi de 58mg/ml e o pico de GH foi de 6,6mg/ml (valor de referência para o estágio de puberdade da paciente $\geq 7,0$ ng/ml). Este teste não pôde ser repetido em função de a paciente ter interrompido o acompanhamento; porém, a velocidade de crescimento foi normal no primeiro ano de acompanhamento (6,3cm/ano, escore Z 0,04, percentil 52).

Nenhum paciente apresentou intercorrência clínica durante o ITT.

Os valores de glicemias basal, nadir e final, nos ITTs nos 3.º e 12.º meses, foram significativamente diferentes entre os tempos, porém não foram diferentes entre os subgrupos B1 e B2 (Tabela 29).

TABELA 29 - VALORES DE GLICEMIA EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) BASAL, NADIR E FINAL, NO ITT, NOS 3.º E 12.º MESES, DOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA

GLICEMIA (mg/dl)	SUBGRUPO B1 (n=11)	SUBGRUPO B2 (n=20)	B1 vs B2
3.º mês			
basal	90 (72-104) ^a	90 (73-125) ^a	ns
nadir	31 (26-44) ^b	34 (23-51) ^b	ns
final	69 (36-81) ^c	67 (50-103) ^c	ns
12.º mês			
basal	88 (76-120) ^a	91 (68-112) ^a	ns
nadir	36 (31-45) ^b	34 (19-58) ^b	ns
final	64 (49-89) ^c	74 (28-97) ^c	ns

NOTA: ns - não significativo; a vs b vs c - $p < 0,05$.

Hormônio de Crescimento

Quinze dos 31 pacientes (48%) do Grupo B apresentaram valor de pico de GH abaixo dos valores de referência, nos ITTs realizados nos 3.º e (ou) 12.º meses de acompanhamento pós-TCE. Pico de GH baixo exclusivamente no 3.º mês ocorreu

em 5 pacientes, exclusivamente no 12.^o mês em 5 e nos 3.^o e 12.^o meses em 5 pacientes (Tabela 30). Nenhum dos pacientes com pico de GH menor do que o valor de referência apresentava puberdade completa. Dos 15 pacientes com pico de GH alterado, 13 apresentaram VC normal no 1.^o ano; dois (pacientes 15 e 36) apresentaram VC diminuída e em ambos o pico de GH estava alterado apenas no 3.^o mês.

TABELA 30 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM O VALOR DE PICO DE GH MENOR DO QUE O VALOR DE REFERÊNCIA, NOS ITTs DOS 3.^o E 12.^o MESES PÓS-TCE, NO GRUPO B E NOS SUBGRUPOS B1 E B2

MOMENTO DO ITT	NÚMERO DE PACIENTES COM VALORES BAIXOS DE GH			B1 vs B2
	Grupo B (n=31)	Subgrupo B1 (n=11)	Subgrupo B2 (n=20)	
3. ^o mês (exclusivo)	5	2	3	ns
12. ^o mês (exclusivo)	5	1	4	ns
3. ^o e 12. ^o meses	5	2 ⁽¹⁾	3	ns
TOTAL	15	5	10	

NOTA: ns - não significativo.

(1) Paciente 46 com IA e paciente 33 com DGH a partir do 2.^o ano de acompanhamento.

Os valores de pico de GH não apresentaram diferenças significativas entre os tempos 3.^o e 12.^o meses e entre os grupos B1 e B2 (Tabela 31).

TABELA 31 - VALORES DE PICO DE GH EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) NOS ITT DOS 3.^o E 12.^o MESES, DOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA

GH (ng/ml)	SUBGRUPO B1 (n=11)	SUBGRUPO B2 (n=20)	B1 vs B2
3. ^o mês	12,6 (1,8-40,0) ^a	9,2 (2,6-39,8) ^a	ns
12. ^o mês	11,8 (3,5-40,0) ^b	7,8 (2,9-40,0) ^b	ns

NOTA: ns - não significativo; a vs b – ns.

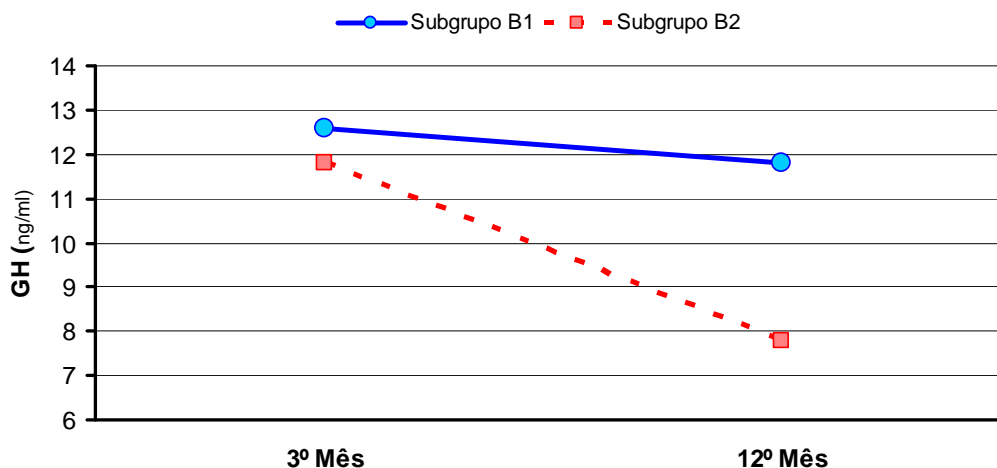


GRÁFICO 23 - VALORES DE PICO DE GH (MEDIANA) NOS ITT DOS 3.^o E 12.^o MESES, DOS SUBGRUPOS B1 E B2

Pacientes com DGH: aspectos antropométricos e avaliação do Eixo GH-IGF-1, sem e durante tratamento com rhGH

Dois pacientes (15 e 36) apresentaram VC abaixo do percentil 25 no primeiro ano de acompanhamento. O paciente 15 apresentou pico de GH baixo no ITT no 3.º mês e valores normais no ITT no 12.º e no teste da clonidina no 14.º mês associado a valores de IGF-1 >-2 DP durante todo o acompanhamento. A paciente 36 apresentou pico de GH baixo nos ITTs dos 3.º e 27.º meses e no teste da clonidina no 12.º mês e pico de GH normal no ITT do 12.º mês, com valores de IGF-1 >-2 DP durante todo o acompanhamento.

Três pacientes (15, 23 e 33) apresentaram VC baixa no 2.º ano de acompanhamento. O paciente 23 apresentou valores normais de GH nos ITTs dos 3.º e 12.º meses e no teste da clonidina no 35.º mês e valor baixo no ITT no 31.º mês, associado a valores de IGF-1 <-2 DP desde a admissão até o 31.º mês, com normalização durante o tratamento com rhGH. O paciente 33 apresentou picos de GH baixos nos quatro testes, com valores de IGF-1 >-2 DP durante todo o período de acompanhamento.

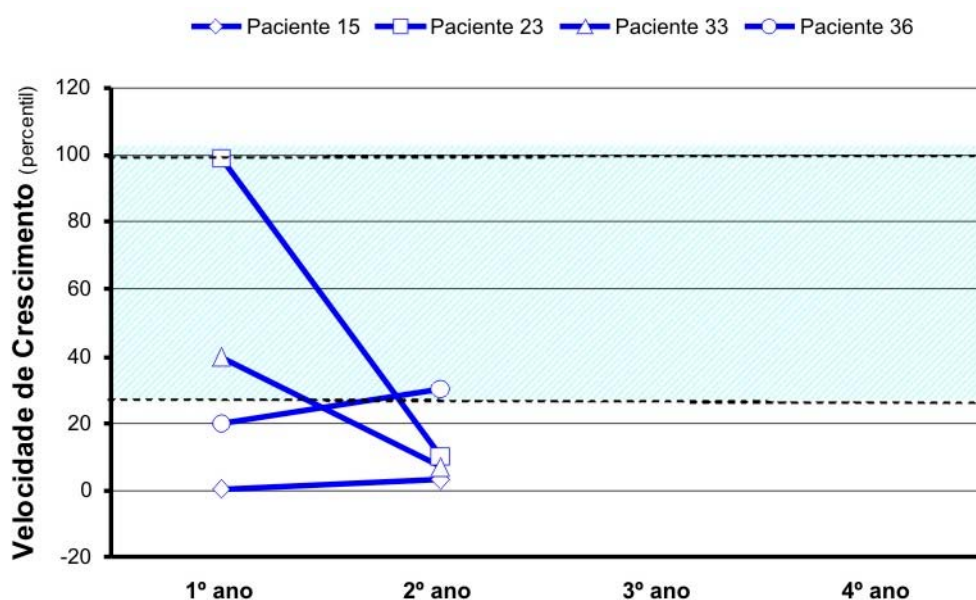


GRÁFICO 24 - EVOLUÇÃO DA VC ANUAL (PERCENTIL) NO PRIMEIRO E SEGUNDO ANOS, DOS PACIENTES COM DGH PÓS-TCE

TABELA 32 - VC EM PERCENTIL DOS PACIENTES COM DGH
PÓS-TCE, NOS 1.º E 2.º ANOS

PACIENTE	VC (percentil)	
	1.º ano	2.º ano
15	0,2	5
36	20	30
23	99	5
33	40	7

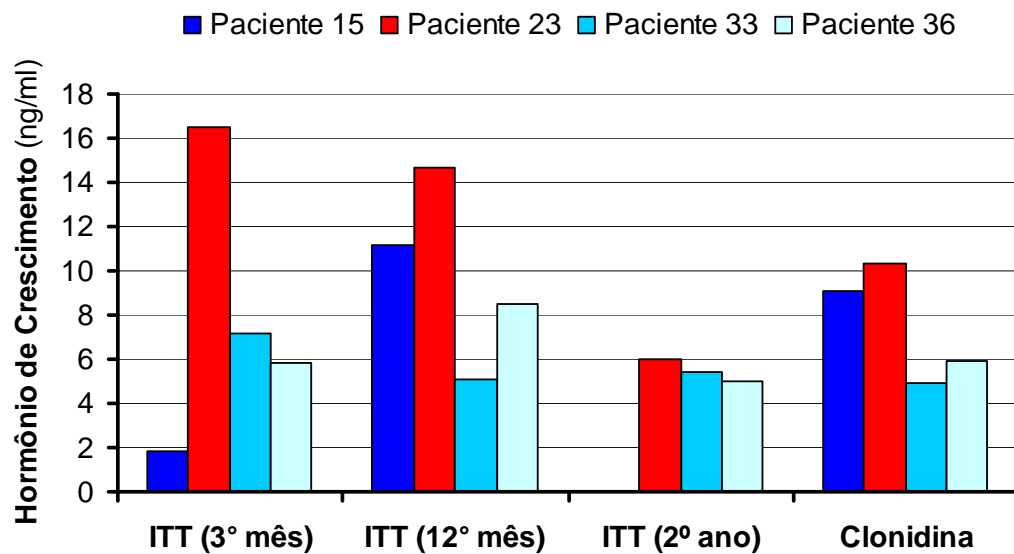


GRÁFICO 25 - VALORES DE PICO DE GH, NOS ITTs (3.º, 12.º MESES E 2.º OU 3.º ANO) E NO TESTE DA CLONIDINA (1.º, 2.º OU 3.º ANO) DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM DHG PÓS-TCE

QUADRO 1 - VALORES INTERPRETADOS DE GH CONFORME ESTÁDIO DE PUBERDADE, NOS ITTs (3.º, 12.º MESES E 2.º OU 3.º ANO) E NO TESTE DA CLONIDINA (1.º, 2.º OU 3.º ANO) DOS PACIENTES QUE DESENVOLVERAM DGH PÓS-TCE (VC < PERCENTIL 25)

Paciente	Início da DGH	Pico de GH				IGF-1 1.º ano
		ITT 3.º Mês	ITT 12.º Mês	ITT Extra (mês)	Teste Clonidina (mês)	
15	1.º ano	Baixo	Normal	-	Normal (14.º)	Normal
36	1.º ano	Baixo	Normal	Baixo (27.º)	Baixo (12.º)	Normal
23	2.º ano	Normal	Normal	Baixo (31.º)	Normal (35.º)	<-2 DP
33	2.º ano	Baixo	Baixo	Baixo (21.º)	Baixo (13.º)	Normal

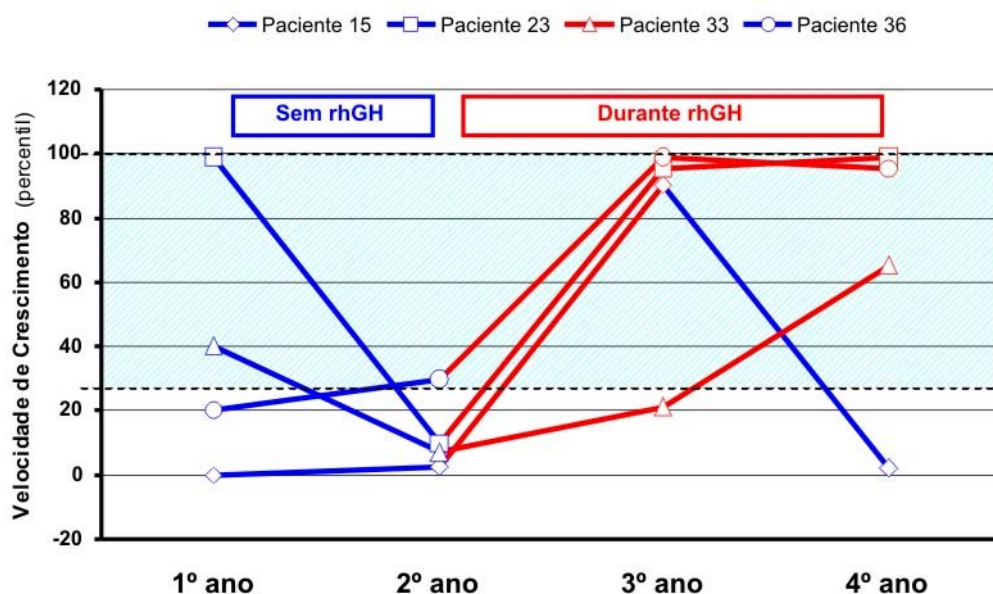


GRÁFICO 26 - EVOLUÇÃO DA VELOCIDADE DE CRESCIMENTO ANUAL, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH, DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM DGH PÓS-TCE

Os 4 pacientes com DGH apresentaram aumento da VC e do escore Z de estatura durante o tratamento com rhGH. A queda da VC do paciente 15 ocorreu após suspensão do rhGH (Gráficos 26 e 27)

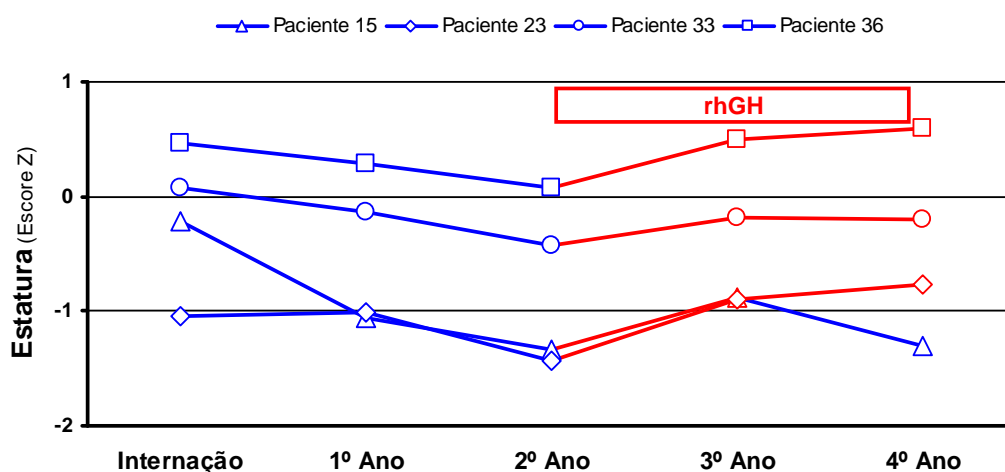


GRÁFICO 27 - EVOLUÇÃO DA ESTATURA (ESCORE Z) NO PRIMEIRO, SEGUNDO, TERCEIRO E QUARTO ANOS, DOS PACIENTES COM DGH PÓS-TCE, SEM E DURANTE TRATAMENTO COM rhGH

Hiper-resposta do GH

Hiper-resposta do GH (>30ng/ml), nos ITT dos 3.º e 12.º meses, ocorreu em seis pacientes do Grupo B no primeiro ano: dois pacientes (32 e 34) nos ITTs dos 3.º e 12.º meses; três pacientes (18, 38 e 49) no 3.º mês e um paciente (20) no 12.º

mês. Quatro pacientes eram do Subgrupo B2 e dois do Subgrupo B1. Os pacientes 34, 18 e 20 apresentavam estatura e valores de IGF-1 normais nos 3.º e 12.º meses. O paciente 32 apresentava baixa estatura (escore Z -2,70 e -2,95), puberdade completa na internação e valores de IGF-1 nos 3.º e 12.º meses normais. Neste paciente foi realizado teste de geração do IGF-1 (rhGH, 0,033mg/kg/dia, SC por 5 dias), no 34.º mês, com resposta positiva: IGF-1 basal de 278 (0,0 DP) e pós-rhGH de 494ng/ml (1,75 DP). A paciente 38 apresentava estatura normal, obesidade central (IMC=30,6) e valores de IGF-1 baixos; teste de geração de IGF-1 no 39.º mês de acompanhamento apresentou resposta positiva: IGF-1 (ng/ml) basal de 99,8 (-2,55 DP) e após cinco com rhGH de 207 (0,13 DP). A paciente 49, com maturação sexual completa, apresentava estatura normal e valor de IGF-1 baixo associado a hiper-resposta do GH no 3.º mês e valores normais destes parâmetros no 12.º mês (Tabela 33).

TABELA 33 - VALORES DE GH, IGF-1 E ESTATURA NO 3.º E 12.º MESES E VC NO PRIMEIRO ANO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES COM PICO DE GH >30ng/ml NOS ITT DOS 3.º E (OU) 12.º MESES

PACIENTE	GRUPO	GH (ng/ml)		IGF-1 (DP)		Estatura (DP)		VC
		3.º Mês	12.º Mês	3.º Mês	12.º Mês	3.º Mês	12.º Mês	
32	B2	39,8	>40,0	-1,67	-1,52	-2,70	-2,95	pubere
34	B2	34,2	>40,0	-0,69	-0,61	-0,66	-0,67	pubere
18	B2	36,1	6,2	-1,22	-1,64	0,74	0,76	pubere
38	B2	31,4	18,7	-3,73	-2,43	-1,27	-1,36	pubere
49	B1 (HT+IA)	>40,0	24,2	-2,34	-0,69	0,46	0,39	pubere
20	B1 (HT)	19,2	31,3	-1,15	-1,49	-1,65	-1,37	>99 P

NOTA: HT - hipotireoidismo; IA - insuficiência adrenal; P - percentil.

IGF-1

Seis pacientes (19%) do grupo B apresentaram valores de IGF-1 <-2 DP na internação (admissão e (ou) alta). Em cinco dos seis pacientes, a alteração ocorreu nos dois momentos e em um somente na alta. Oito pacientes (26%) do grupo B apresentaram valores de IGF-1 <-2 DP no acompanhamento ambulatorial (nos 3.º e (ou) 12.º meses). Em cinco nos 3.º e 12.º meses, em dois apenas no 3.º mês, em um apenas no 12.º mês (Tabela 34).

TABELA 34 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM VALORES DE IGF-1 <-2 DP NA ADMISSÃO, ALTA E NOS 3.º E 12.º MESES PÓS-TCE, NOS GRUPO B, SUBGRUPO B1 E SUBGRUPO B2

	SUBGRUPO B1 (n=11)	SUBGRUPO B2 (n=20)	GRUPO B (n=31)
Internação			
Admissão (exclusivo)	0	0	0
Alta (exclusivo)	0	1	1
Admissão e Alta	3	2	5
Acompanhamento			
3.º mês (exclusivo)	1	1	2
12.º mês (exclusivo)	0	1	1
3.º e 12.º meses	3	2	5

Todos os seis pacientes com IGF-1 <-2 DP na internação (admissão e (ou) alta), também apresentaram esta alteração no acompanhamento (3.º e (ou) 12.º meses).

Dos oito pacientes com IGF-1 <-2 DP no primeiro ano, quatro foram do Subgrupo B1 (pacientes 23, 26, 31 e 49) e quatro do B2 (pacientes 13, 35, 38 e 43) (Tabela 34). Apenas quatro apresentaram as quatro dosagens <-2 DP (admissão, alta, 3.º e 12.º meses): os pacientes 38,35,23 e 26.

A paciente 38 apresentava puberdade completa, estatura de 155,5cm (escore Z -1,19), peso de 62kg (escore Z 0,48) e idade óssea >17 anos (IC 19,6). Nesta paciente os picos de GH foram: 31,4 e 18,7ng/ml, nos 3.º e 12.º meses, respectivamente. No 39.º mês, foi realizado o teste de geração do IGF-1, com resposta positiva, IGF-1 basal 99,8 (<-2 DP) e pós-rhGH 207ng/ml (entre -1 e média). O diagnóstico foi de disfunção secretória ou defeito de ação do GH.

O paciente 35 (IC 12,8 anos), em início de puberdade, apresentava VC de 6,9cm/ano (escore Z 1,07, percentil 86) no 1.º ano de acompanhamento e picos de GH de 6,9 e 8,6ng/ml, nos 3.º e 12.º meses, respectivamente. Não fez acompanhamento após o primeiro ano.

O paciente 23 (IC 11,4anos), pré-púbere, apresentou VC no primeiro ano de 5,8cm/ano (escore Z 2,21, percentil 99); no segundo ano de 4,4cm/ano (escore Z -1,64, percentil 5) e no 1.º semestre do terceiro ano de 5,6cm/ano (escore Z -2,86, percentil 0,2). Os picos de GH foram 16,5 e 14,7ng/ml nos 3.º e 12.º meses, respectivamente. Este paciente recebeu rhGH a partir do 31.º mês de acompanhamento. A VC subiu para 10,1cm/ano (escore Z 1,01, percentil 84) nos 12 meses seguintes e o IGF-1 aumentou para 431ng/ml (entre -1 DP e média).

O paciente 26 (IC 7,4 anos), pré-púbere, apresentou VC de 4,5cm/ano no primeiro ano (escore Z -1,35, percentil 9); no segundo ano, VC de 4,7 cm/ano (escore Z -0,84, percentil 20). Os picos de GH foram 7,0 e 11,8ng/ml nos 3.º e 12.º meses (valores normais para a pré-puberdade). Devido à queixa de diminuição importante do rendimento escolar e redução dos níveis de T₄-T em 29% e T₄-L em 35% em relação aos valores da admissão, iniciou-se tratamento com L-T₄ a partir do 14.º mês. O valor de IGF-1, que antes do tratamento era de 48,5 ng/ml (<-2 DP), durante o uso de L-T₄, nos 24.º e 40.º meses aumentaram para 131 e 127ng/ml, respectivamente (entre -1 DP e média), e a VC aumentou para 5,2cm/ano (escore Z 0,01, percentil 50).

Dos pacientes do Grupo B, 15 apresentaram pico de GH baixo no 3.º e (ou) 12.º meses. Em 13 os valores de IGF-1 no 3.º e 12.º meses foram normais e em dois baixos (pacientes 35 e 42). No paciente 35 o valor de GH estava baixo no 3.º e normal no 12.º mês e valores baixos de IGF-1 nos 3.º e 12.º meses. Entretanto, a VC no 1.º ano foi normal (6,9cm/ano, escore Z 1,07, percentil 86). Na paciente 42 o valor de pico de GH estava normal no 3.º e baixo no 12.º mês e valores normais de IGF-1 no 3.º e 12.º meses. A VC no 1.º ano foi normal (6,7cm/ano, escore Z 0,34, percentil 63). Os dois pacientes descontinuaram o acompanhamento.

Os valores de IGF-1 foram significativamente diferentes entre os grupos B1 e B2 ($p<0,01$), porém sem diferença entre os tempos (admissão, alta, 3.º e 12.º meses), nos dois grupos (Tabela 35).

TABELA 35 - VALORES DE IGF-1 EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) DA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, DOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA

IGF-1 (Escore Z)	SUBGRUPO B1	SUBGRUPO B2	B1 vs B2
Admissão	-1,62 (-2,98 - 1,06) ^a	-0,84 (-3,42 - 1,07) ^a	$p<0,01$
Alta	-1,60 (-4,73 - 1,63) ^b	-1,00 (-4,67 - 1,48) ^b	$p<0,01$
3.º mês	-1,24 (-3,01 - 1,03) ^c	-0,98 (-3,73 - 1,57) ^c	$p<0,01$
12.º mês	-1,54 (-3,29 - 1,12) ^d	-0,68 (-2,43 - 1,01) ^d	$p<0,01$

NOTA: a vs b vs c vs d - não significativo.

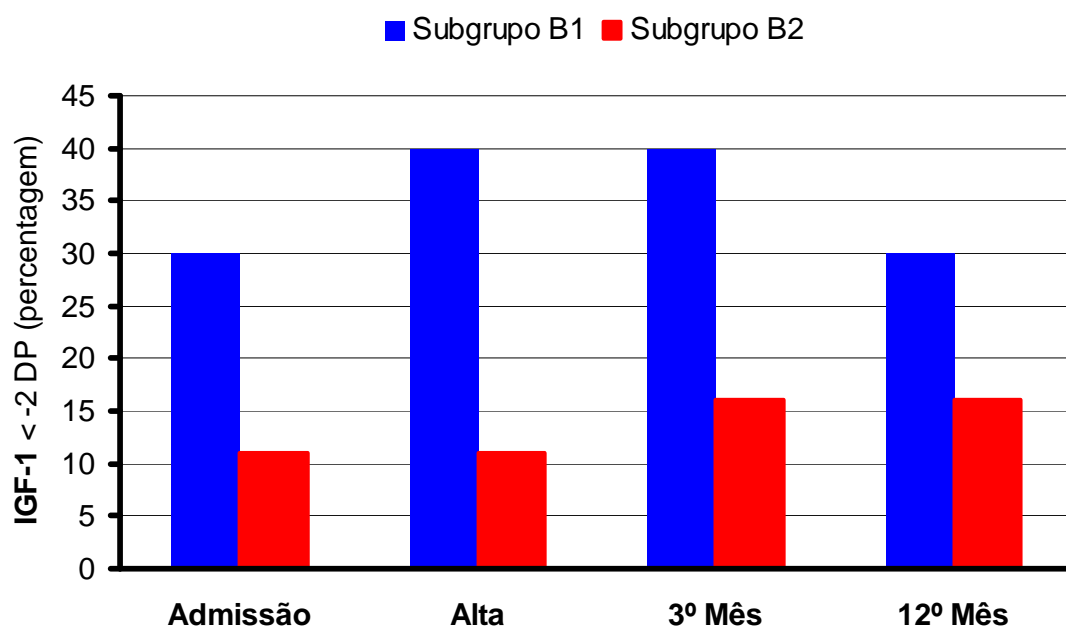


GRÁFICO 28 - FREQUÊNCIA, EM PORCENTAGEM, DOS VALORES DE IGF-1 <-2 DP, NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPOS B1 E B2

Dos oito pacientes com IGF-1 baixo no primeiro ano, quatro apresentaram hipopituitarismo sendo: um com DGH e três com hipotireoidismo. Nestes quatro pacientes, as manifestações clínicas iniciaram somente após o primeiro ano de acompanhamento; em três a VC foi normal no primeiro ano e em um a VC não pôde ser analisada em função de a paciente apresentar puberdade completa desde a admissão.

Dos quatro pacientes com DGH, apenas um apresentou IGF-1 baixo no primeiro ano de acompanhamento (paciente 23) (Gráfico 29), porém com VC normal nessa fase (Gráfico 26), 5,8cm/ano (escore Z 2,21, percentil 99). O paciente 15, com DGH e VC baixa no primeiro ano (Gráfico 26), apresentou valores de IGF-1 normais (Gráfico 29).

Todos os pacientes com DGH apresentaram aumento de IGF-1 durante o tratamento com rhGH (Gráfico 29).

Ainda, dos oito pacientes com valores de IGF-1 <-2 DP no primeiro ano, três apresentavam puberdade completa na admissão e a VC não pôde ser avaliada, portanto a possibilidade de DGH não pode ser excluída nestes pacientes.

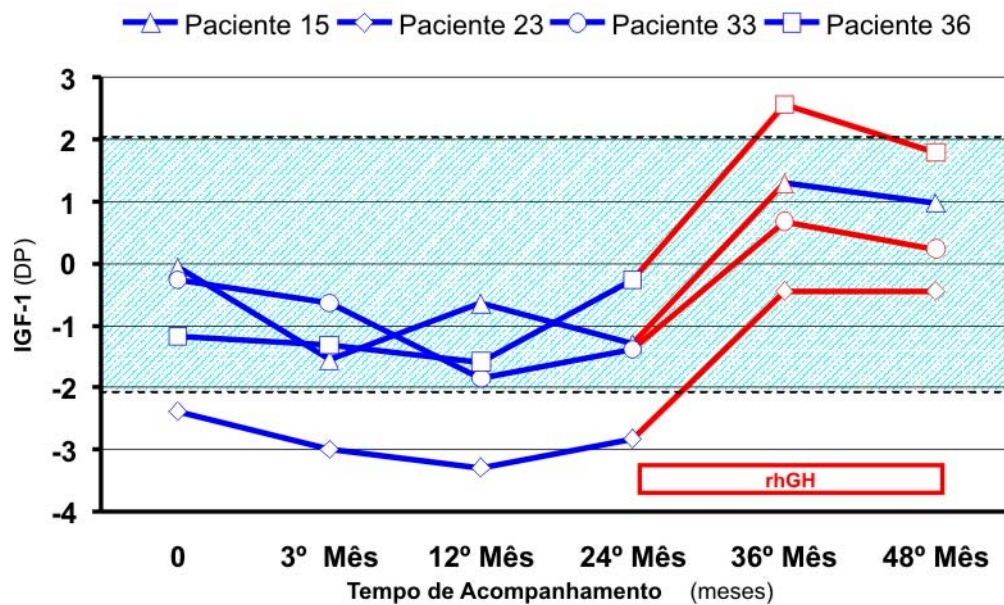


GRÁFICO 29 - VALORES EVOLUTIVOS DE IGF-1 NA ADMISSÃO, 3.º, 12.º, 24.º, 36.º E 48.º MESES DE ACOMPANHAMENTO E APÓS TRATAMENTO COM rhGH DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM DGH

Todos os pacientes com HT apresentaram aumento de IGF-1 durante o tratamento com L-T₄ (Gráfico 30).

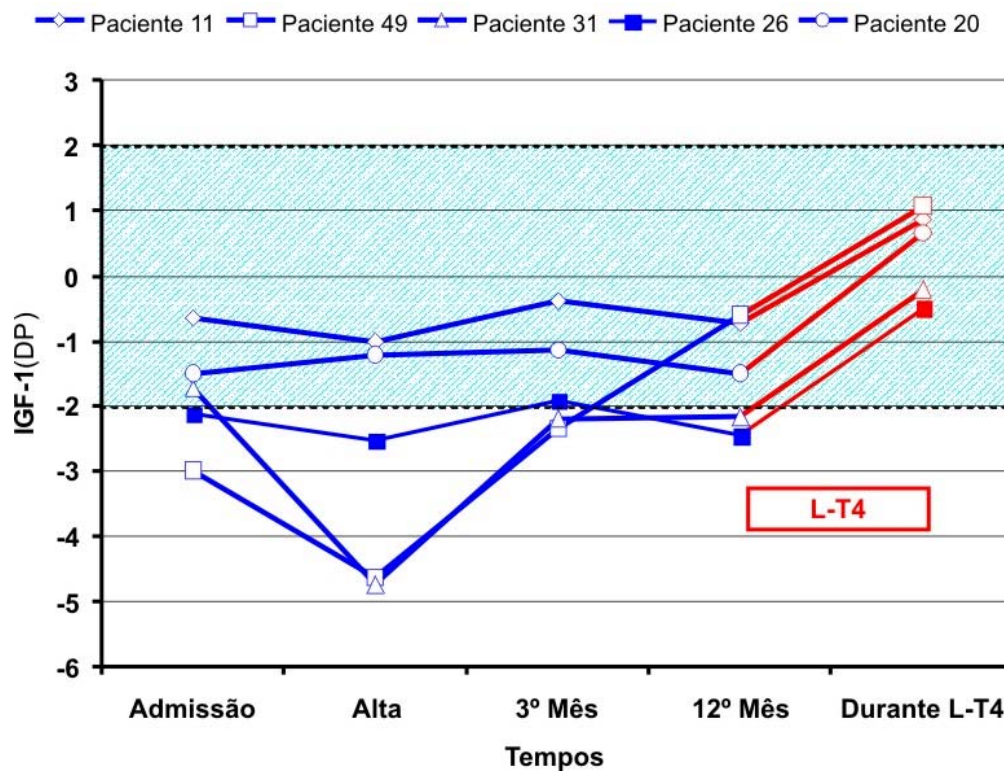


GRÁFICO 30 - VALORES DE IGF-1, EM DP, DA ADMISSÃO, ALTA, 3.º, 12.º MESES E DURANTE O TRATAMENTO COM L-T₄, DOS PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO

4.2.5.2 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Prolactina

Na internação, valores elevados de PRL no Grupo B ocorreram em 16 pacientes (52%), sendo: apenas na admissão em quatro, apenas na alta em três e em ambos os momentos em nove. No Subgrupo B1 foram 4 pacientes (40%), sendo: apenas na alta em um e em ambos os momentos em três. No Subgrupo B2 foram 12 (60%), sendo: apenas na admissão em quatro, apenas na alta em três e em ambos os momentos em nove (Tabela 36 e Gráfico 31).

No acompanhamento, valores elevados de PRL no grupo B ocorrem em 3 pacientes (10%) sendo: apenas no 3.º mês em 1, apenas no 12.º mês em 1 e em ambos os momentos em 1. Todos os casos ocorreram somente no Subgrupo B2 (Tabela 36 e Gráfico 31).

Apenas o paciente 47 apresentou valores elevados nos quatro tempos.

O Subgrupo B1 apresentou valores elevados de prolactina em sete de 43 momentos (16%) contra 22 de 80 (25%) no Subgrupo B2 (Tabela 36).

Valores baixos de PRL foram observados em um paciente na alta, 3.º e 12.º meses de acompanhamento, e na alta e no 3.º mês em outro paciente, ambos do Subgrupo B2 (Tabela 36).

TABELA 36 - FREQUÊNCIA DE VALORES ALTERADOS DE PRL NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2 E GRUPO B

PRL/TEMPO	SUBGRUPO B1 (n=11)	SUBGRUPO B2 (n=20)	GRUPO B (n=31)
Elevada			
Internação ⁽¹⁾			
Admissão (exclusivo)	0/10	4	4
Alta (exclusivo)	1/10	2	3
Admissão e Alta	3/10	6	9
Total	4/10	12	16
Acompanhamento			
3.º Mês (exclusivo)	0	1	1
12.º Mês (exclusivo)	0	1	1
3.º e 12.º Meses	0	1	1
Total	0	3	3
Baixa			
Internação ⁽¹⁾			
Admissão (exclusivo)	0/10	0	0
Alta (exclusivo)	0/10	2	2
Admissão e Alta	0/10	0	0
Total	0/10	2	2
Acompanhamento			
3.º Mês (exclusivo)	0	1	1
12.º Mês (exclusivo)	0	0	0
3.º e 12.º Meses	0	1	1
Total	0	2	2

(1) Em um paciente do Subgrupo B1 não foi realizada a dosagem.

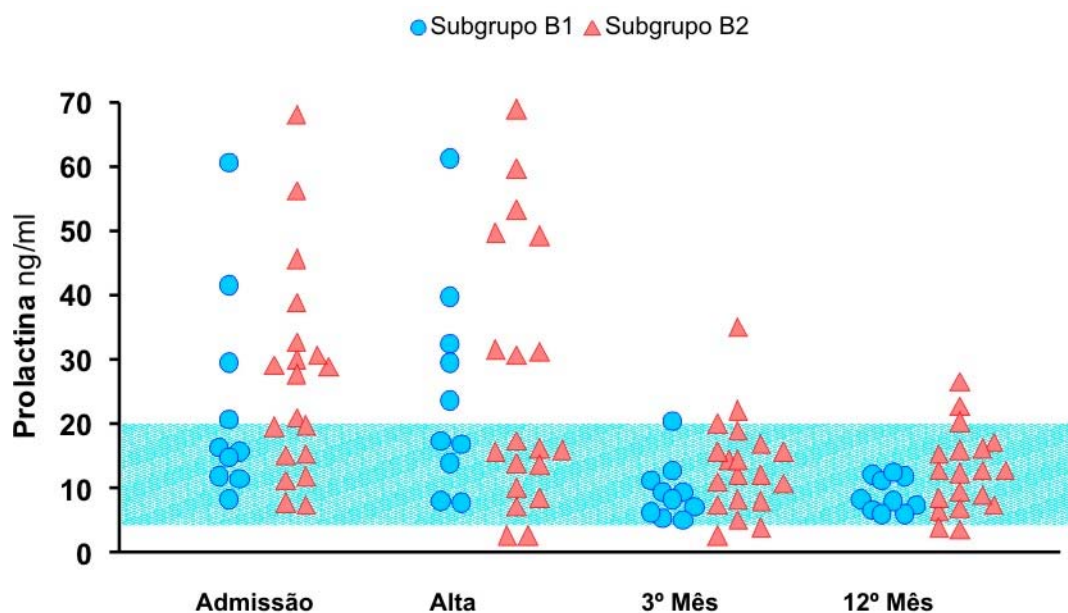


GRÁFICO 31 - VALORES DE PROLACTINA NA ADMISSÃO, ALTA E NOS 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPOS B1 E B2

Os valores de PRL da internação (admissão e alta) foram significativamente diferentes dos valores basais do acompanhamento (3.º e 12.º meses). Entretanto, não houve diferença significativa entre os Subgrupos B1 e B2 (Tabela 37) quanto aos valores da admissão e alta e dos de 0, 20, 40 e 60 minutos pós-TRH, nos 3.º e 12.º meses (Tabela 37).

TABELA 37 - VALORES DE PRL EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) NA ADMISSÃO, ALTA E NOS 3.º E 12.º MESES NO TESTE DO TRH, NOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA

PROLACTINA (ng/ml)	SUBGRUPO B1	SUBGRUPO B2	B1 vs B2
Admissão	15,9 (8,2-60,7) ^a	27,7 (7,4-113,0) ^a	ns
Alta	20,4 (7,6-61,1) ^b	16,3 (1,9-68,7) ^b	ns
3.º Mês			
basal	6,4 (4,4-16,9) ^c	8,7 (1,1-17,2) ^c	ns
20.º minuto	29,7(10,8-73,8)	41,7(18,7-79,4)	
40.º minuto	31,7(19,5-122,6)	34,3(14,7-158,4)	
60.º minuto	30,5(18,7-119,4)	23,5(12,5-131,9)	
pico	33,2(25,8-122,6)	43,8(18,7-158,4)	
12.º Mês			
basal	6,9 (2,8-10,6) ^d	10,6 (3,3-29,5) ^d	ns
20.º minuto	30,5(13,2-72,6)	44,1(19,4-105,5)	
40.º minuto	37,8(6,1-96,6)	34,0(8,0-230,8)	
60.º minuto	28,7(5,8-92,4)	25,7(11,3-228,8)	
pico	38,5(14,8-96,9)	50,2(20,6-230,8)	

NOTA: ns - não significativo; a vs b - ns; c vs d - ns; ab vs cd - p<0,05.

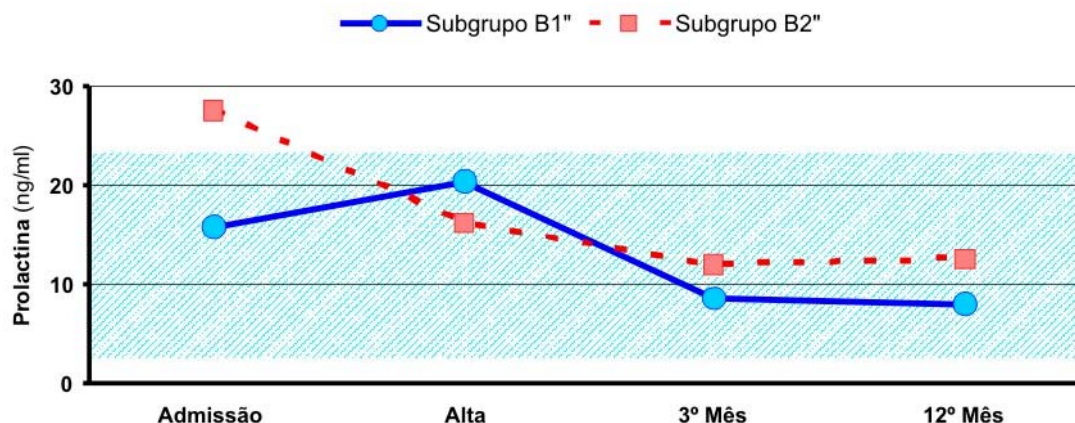


GRÁFICO 32 - MEDIANA DOS VALORES BASAIS DE PRL NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPOS B1 E B2

4.2.5.3 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide

Valores de T_4 -T <-2 DP não ocorreram no Grupo B1, porém ocorreram em três situações de dois pacientes do Subgrupo B2 (paciente 18 na admissão e 3.º mês e paciente 47 no 12.º mês). Valores >2 DP ocorreram em duas situações em um caso (paciente 38, do Subgrupo B2, na alta e 12.º mês) (Tabela 38).

Os valores de T_4 -L foram normais nos Subgrupos B1 e B2 na admissão, alta, 3.º e 12.º meses (Tabela 38).

Valores de TBG <-2 DP ocorreram em quatro situações de três pacientes do Subgrupo B1 (paciente 16 no 12.º mês, paciente 20 no 3.º mês e paciente 26 nos 3.º e 12.º meses) e em 11 situações de cinco pacientes do Subgrupo B2 (paciente 13: na alta, 3.º e 12.º meses, paciente 18: na admissão, alta, 3.º e 12.º meses, paciente: 32 na alta, 3.º e 12.º meses, paciente 34 na admissão e paciente 35 na alta). Somente um paciente apresentou TBG >2 DP (paciente 42 do Subgrupo B2 na admissão) (Tabela 38). Entre os nove pacientes com valores de TBG <-2 DP, apenas 2 (22%), os paciente 20 e 26, apresentaram hipotireoidismo.

TABELA 38 - FREQUÊNCIA DE VALORES DE T₄-T, T₄-L E TBG, <- 2 DP E >2 DP, NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES

VALOR/TEMPO	SUBGRUPO B1	SUBGRUPO B2
T₄-T		
<-2 DP		
Admissão	0	1
Alta	0	0
3.º Mês	0	1
12.º Mês	0	1
>2 DP		
Admissão	0	0
Alta	0	1
3.º Mês	0	0
12.º Mês	0	1
T₄-L		
<-2 DP		
Admissão	0	0
Alta	0	0
3.º Mês	0	0
12.º Mês	0	0
>2 DP		
Admissão	0	0
Alta	0	0
3.º Mês	0	0
12.º Mês	0	0
TBG		
<-2 DP		
Admissão	0	2
Alta	0	4
3.º Mês	2	3
12.º Mês	2	2
>2 DP		
Admissão	0	1
Alta	0	0
3.º Mês	0	0
12.º Mês	0	0

Não houve diferença significativa entre os valores de T₄-T da admissão, alta, 3.º e 12.º meses e entre os Subgrupo B1 e B2 (Tabela 39 e Gráfico 33).

TABELA 39 - VALORES DE T₄-T EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA

T ₄ -T (µg/dl)	SUBGRUPO B1	SUBGRUPO B2	B1 vs B2
Admissão	8,5 (5,8-12,0) ^a	8,4 (5,3-12,4) ^a	ns
Alta	8,7 (6,1-12,6) ^b	9,3 (6,0-13,2) ^b	ns
3.º Mês	7,9 (5,9-10,1) ^c	8,7 (5,0-12,1) ^c	ns
12.º Mês	7,6 (6,0-10,2) ^d	8,1 (5,7-13,9) ^d	ns

NOTA: ns - não significativo; a vs b vs c vs d - ns.

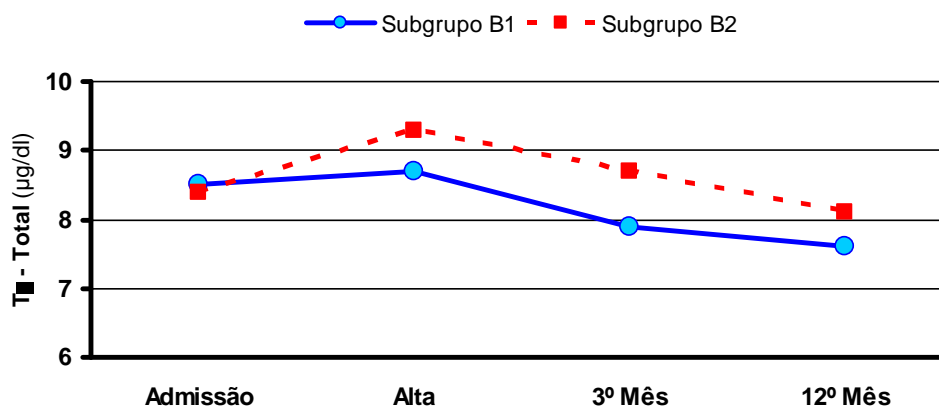


GRÁFICO 33 - MEDIANA DOS VALORES DE T₄-T NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2

Os valores de T₄-L da admissão e alta foram diferentes em relação aos dos 3.º e 12.º meses. Não houve diferença significativa entre os Subgrupo B1 e B2 (Tabela 40 e Gráfico 34).

TABELA 40 - VALORES DE T₄-L EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES NOS SUBGRUPO B1 E B2

T ₄ -L (ng/dl)	SUBGRUPO B1	SUBGRUPO B2	B1 vs B2
Admissão	1,19 (0,91-1,69) ^a	1,32 (0,88-1,67) ^a	ns
Alta	1,28 (0,98-1,61) ^b	1,37 (0,83-1,58) ^b	ns
3.º Mês	1,08 (0,94-1,41) ^c	1,2 (0,97-1,46) ^c	ns
12.º Mês	1,10 (0,81-1,43) ^d	1,16 (0,83-1,47) ^d	ns

NOTA: ns - não significativo; a vs b vs c vs d – ns.

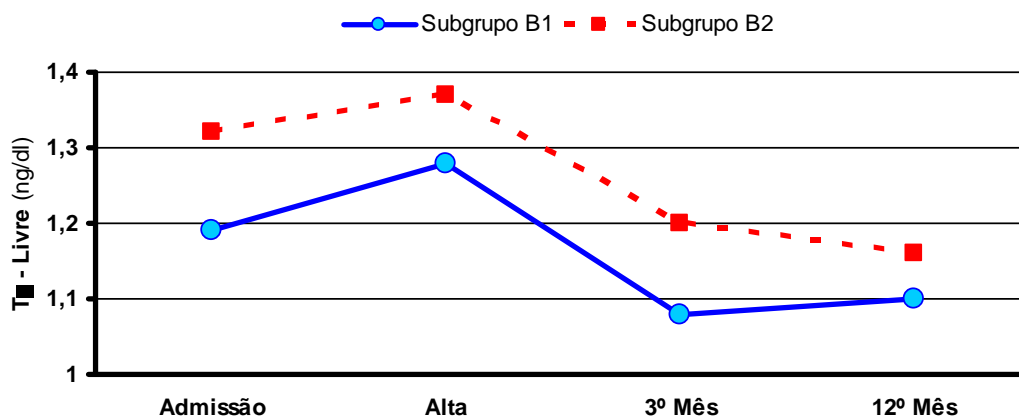


GRÁFICO 34 - MEDIANA DOS VALORES DE T₄-L NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2

A mediana de diminuição percentual máxima de T₄-T, durante a evolução, foi de 39 e 22,5% nos Subgrupos B1 e B2, respectivamente. Esta diferença foi significativa. A mediana de diminuição percentual máxima de T₄-L, durante a evolução, foi de 29 e 23,5% nos Subgrupos B1 e B2, respectivamente. Esta diferença não foi significativa (Tabela 41, Gráfico 35).

TABELA 41 - DIMINUIÇÃO PERCENTUAL MÁXIMA DOS VALORES DE T₄-T E T₄-L EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), DURANTE O ESTUDO, EM RELAÇÃO AOS VALORES DA ADMISSÃO, NOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA

	SUBGRUPO B1	SUBGRUPO B2	SUBGRUPO B1 vs B2
Diminuição de T ₄ -T (em %)	39 (9-48)	22,5 (10-47)	p<0,05
Diminuição de T ₄ -L (em %)	29 (19-35)	23,5 (9-37)	ns

NOTA: ns - não significativo.

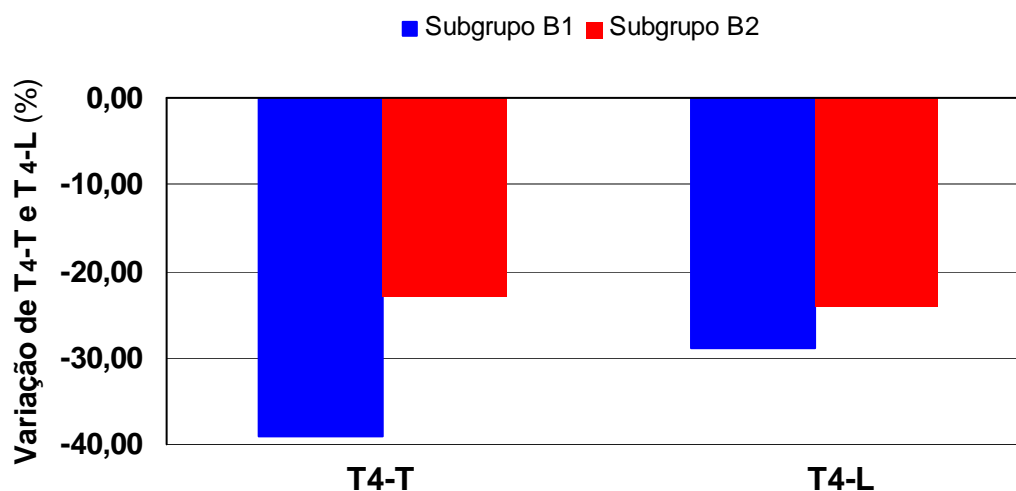


GRÁFICO 35 - MEDIANA DA DIMINUIÇÃO PERCENTUAL MÁXIMA DE T₄-T DE T₄-L, DURANTE A EVOLUÇÃO, NOS SUBGRUPO B1 E B2

TBG

Os valores de TBG na admissão, alta, 3.º e 12.º meses e a comparação entre os Subgrupo B1 e B2 não apresentaram diferença significativa (Tabela 42, Gráfico 36).

TABELA 42 - VALORES DE TBG EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES NOS SUBGRUPO B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA

TBG (µg/ml)	SUBGRUPO B1	SUBGRUPO B2	B1 vs B2
Admissão	17,7 (12,2-22,3) ^a	18,6 (10,5-34,5) ^a	ns
Alta	19,9 (12,4-21,7) ^b	17,3 (10,4-34,8) ^b	ns
3.º Mês	15,9 (10,8-24,5) ^c	19,4 (7,2-26,0) ^c	ns
12.º Mês	16,2 (10,6-23,5) ^d	19,4 (12,1-39,8) ^d	ns

NOTA: ns - não significativo; a vs b vs c vs d - ns.

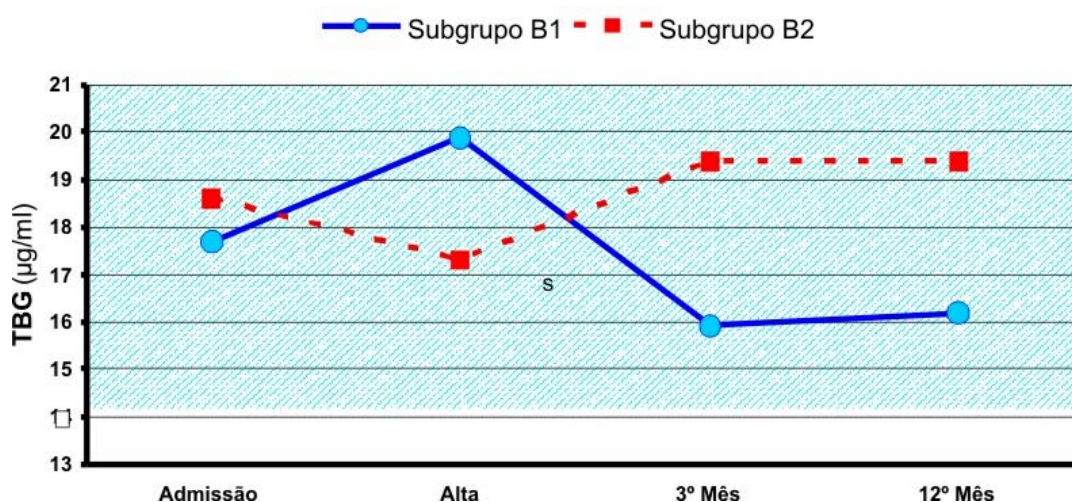


GRÁFICO 36 - VALORES DE TBG (MEDIANA) NA ADMISSÃO, ALTA, 3.º E 12.º MESES NOS SUBGRUPOS B1 E B2

TSH

Os valores absolutos de pico do TSH, no Teste do TRH, foram interpretados, como referência de normalidade, por três critérios diferentes, como foi referido em Métodos: 1) valor de pico $\geq 9 \mu\text{UI/ml}$; 2) ΔTSH (diferença entre valor de pico menos valor basal) $\geq 7 \mu\text{UI/ml}$; e 3) aumento ≥ 8 vezes (valor de pico dividido pelo valor basal).

Valor de pico de TSH $< 9 \mu\text{UI/ml}$ no teste do TRH ocorreu: em um paciente no 3.º mês, sendo do Subgrupo B1 (paciente 11 com HT); e dois pacientes no 12.º mês, 1 do Subgrupo B1 (paciente 46 com IA) e 1 do Subgrupo B2 (Paciente 38) (Tabela 43). Entre os três pacientes com valor de pico baixo no teste do TRH, apenas o paciente 11 apresentou HT.

Valor de ΔTSH no Teste do TRH $< 7 \mu\text{UI/ml}$ ocorreu em um caso no 3.º mês, um paciente do Subgrupo B1 (paciente 11 com HT); e no 12.º mês em dois casos, um do Subgrupo B1 (pacientes 46 com IA) e em um caso do Subgrupo B2 (paciente 38) (Tabela 43). Entre os três pacientes com valor de ΔTSH baixo no teste do TRH, apenas o paciente 11 apresentou HT.

Valor de aumento em vezes de TSH no Teste do TRH < 8 vezes ocorreu em sete casos do Subgrupo B1 (pacientes 11, 15, 16, 23, 26, 33 e 49) e em 12 casos do Subgrupo B2 (pacientes 5, 19, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 43, 50, 51) e no 12.º mês em seis casos do Subgrupo B1 (pacientes 11, 15, 23, 26, 33 e 49) e em 14 casos do Subgrupo B2 (pacientes 5, 7, 19, 22, 30, 32, 34, 35, 37, 38, 40, 41, 47 e 51) (Tabela 43).

Entre os 22 pacientes com incremento em número de vezes de TSH <8 no teste do TRH, somente três apresentaram HT (pacientes 11, 26 e 49).

Os critérios valor de pico de TSH $<9\mu\text{UI/ml}$ e valor de $\Delta\text{TSH} <7\mu\text{UI/ml}$ foram pouco sensíveis, pois apenas identificaram um dos cinco casos de HT. O critério valor de aumento em vezes de TSH <8 foi pouco específico pois identificou três dos cinco pacientes com HT, porém 19 pacientes sem HT mostraram resultado semelhante.

A análise estatística não mostrou diferença significativa entre os Subgrupos B1 e B2 considerando-se qualquer um dos três critérios utilizados para avaliação da resposta do TSH ao TRH (Tabela 43).

TABELA 43 - FREQUÊNCIA DE PACIENTES COM VALORES DE TSH BAIXOS, NOS TESTES DO TRH, PELOS DIFERENTES CRITÉRIOS DE REFERÊNCIA DE NORMALIDADE, REALIZADOS NOS 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPOS B1 E B2

VALOR BAIXO DO TSH/TEMPO	SUBGRUPO B1 (n=11)	SUBGRUPO B2 (n=20)	B1 vs B2
Pico $<9\mu\text{UI/ml}$			
3.º mês	1	0	ns
12.º mês	1	1	
$\Delta\text{TSH} <7\mu\text{UI/ml}$			
3.º mês	1	0	ns
12.º mês	1	1	
Aumento <8 vezes			
3.º mês	7	12	ns
12.º mês	6	14	

NOTA: ns - não significativo.

A análise estatística mostrou que os valores de TSH nos tempos 20 e 60 minutos após TRH no Subgrupo B1 foram significativamente menores nos 3.º e 12.º meses (Tabela 44).

TABELA 44 - VALORES DE TSH EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO) BASAL E 20, 40 E 60 MINUTOS APÓS TRH, REALIZADO NO 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA

TSH ($\mu\text{UI/ml}$)	SUBGRUPO B1	SUBGRUPO B2	B1 vs B2
3.º mês			
Basal	2,1 (7,6-0,7)	2,5 (6,8-1,2)	ns
20.º minuto	13,5 (22,1-7,0)	16,4 (37,0-9,7)	$p<0,05$
40.º minuto	11,2 (15,8-6,3)	13,9 (35,0-8,0)	ns
60.º minuto	8,0 (12,3-1,3)	10,2 (29,5-5,4)	$p<0,05$
12.º mês			
Basal	1,9 (3,8-0,9)	2,2 (5,7-1,0)	ns
20.º minuto	13,9 (25,7-8,5)	15,6 (46,3-6,9)	$p<0,05$
40.º minuto	12,1 (19,6-6,7)	11,5 (42,3-4,8)	ns
60.º minuto	8,5 (15,1-4,8)	9,7 (33,8-3,4)	$p<0,05$

NOTA: ns - não significativo.

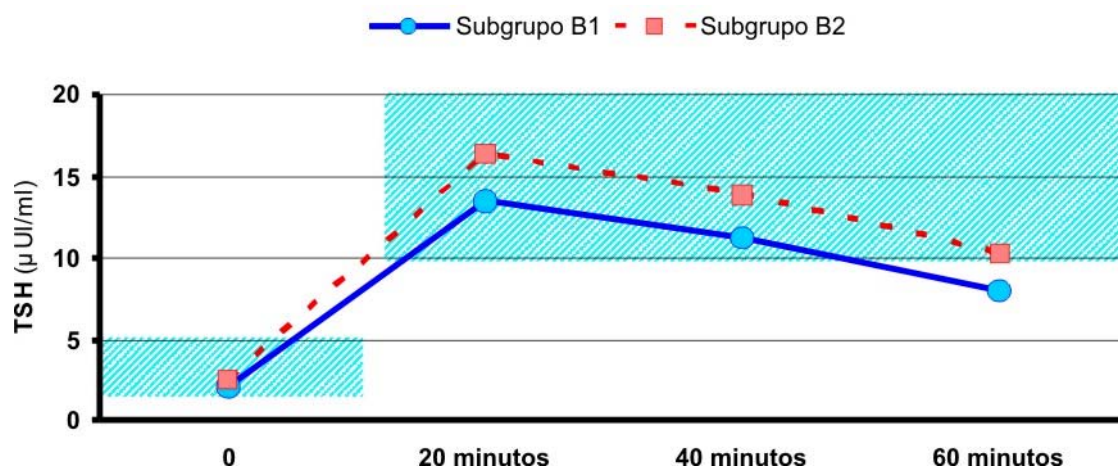


GRÁFICO 37 - MEDIANA DOS VALORES DE TSH NOS TEMPOS 0, 20, 40 E 60 MINUTOS DO TESTE DO TRH REALIZADO NO 3.º MÊS, NOS SUBGRUPO B1 E B2

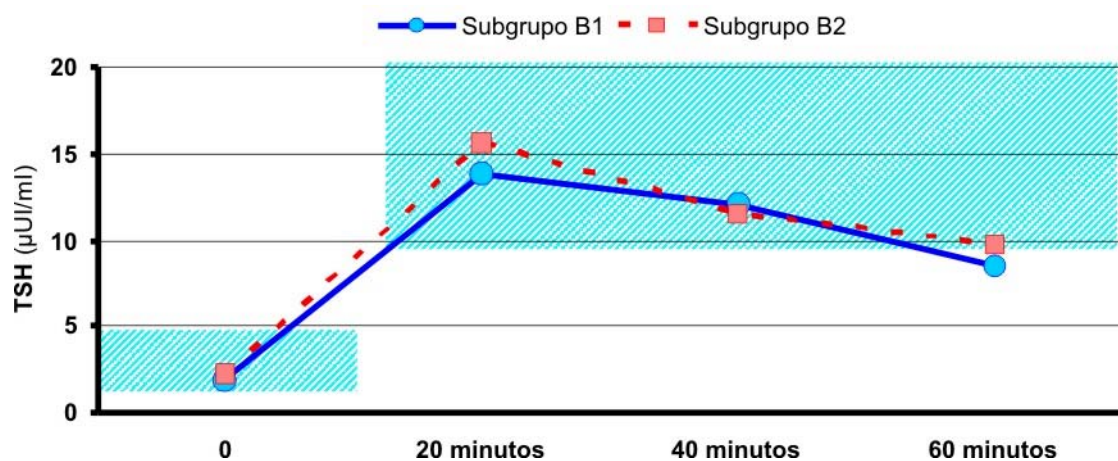


GRÁFICO 38 - MEDIANA DOS VALORES DE TSH NOS TEMPOS 0, 20, 40 E 60 MINUTOS DO TESTE DO TRH REALIZADO NO 12.º MÊS, NOS SUBGRUPO B1 E B2

A análise estatística mostrou que os valores de pico de TSH pós-TRH foram significativamente menores no Subgrupo B1, nos 3.º e 12.º meses (Tabela 45 e Gráfico 39).

TABELA 45 - VALORES DE PICO TSH EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), NO TESTE DO TRH, REALIZADO NO 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA

TSH PICO (μUI/ml)	SUBGRUPO B1	SUBGRUPO B2	B1 vs B2
3.º mês	13,5 (7,9-22,1)	17,7 (9,7-37,0)	p<0,05
12.º mês	13,9 (8,5-25,7)	15,7 (6,9-46,3)	p<0,05

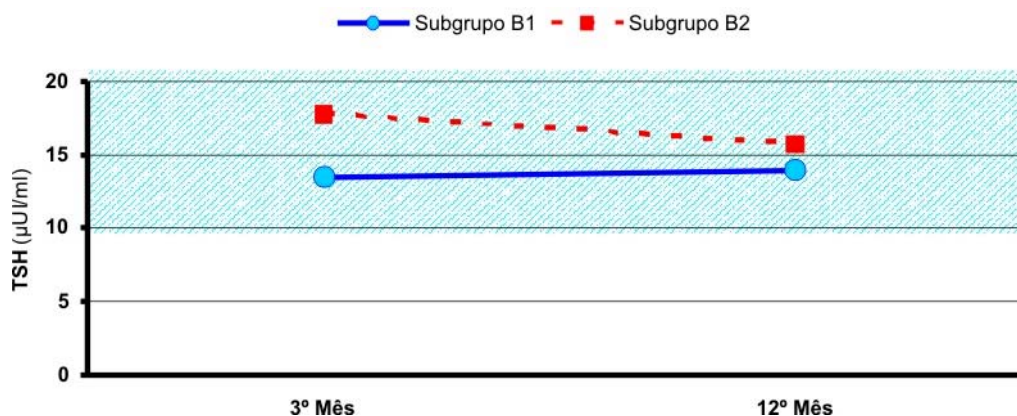


GRÁFICO 39 - MEDIANA DOS VALORES DE PICO DO TSH PÓS-TRH, REALIZADOS NO 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPO B1 E B2

Hiper-resposta de TSH

Dos cinco pacientes com hiper-resposta do TSH (>25mU/L), quatro pertenciam ao Subgrupo B2 (pacientes 13, 18, 32 e 34) e um ao Subgrupo B1 (paciente 15, com DGH). A paciente 18 é portadora de hipotebegenemia e o paciente 32, com baixa estatura e referido anteriormente, apresentou hiper-resposta de GH nos ITTs, além de apresentar valores normais de IGF-1 e aumento deste durante teste de geração de IGF-1. A paciente 13 interrompeu o seguimento após um ano. Exceto a paciente 13, que não foi submetida a pesquisa de ATPO, em todos estes pacientes a pesquisa foi negativa (Tabela 46).

TABELA 46 - VALORES DE TSH (mU/L) BASAL E DE PICO PÓS-TRH NOS 3.º E 12.º MESES E DE T4-T (µg/dl) E T4-L (ng/dl) DOS PACIENTES COM PICO DE TSH >25

PACIENTE	GRUPO	TSH BASAL		TSH PICO		T4-T		T4-L	
		3.º M	12.º M	3.º M	12.º M	3.º M	12.º M	3.º M	12.º M
18	B2 ⁽¹⁾	3,8	5,4	37,0	46,3	4,96	5,67	0,97	0,83
34	B2 ⁽¹⁾	3,2	5,1	31,2	34,1	8,72	7,66	1,11	1,09
32	B2 ⁽¹⁾	6,8	4,8	25,4	22,3	8,73	7,63	1,21	1,19
13	B2	3,0	1,9	24,1	26,1	9,23	7,18	1,30	1,12
15	B1 (DGH) ⁽¹⁾	3,5	3,8	22,1	25,7	7,95	nr	nr	nr

NOTA: nr - não realizado; DGH – Deficiência de GH

(1) Pesquisa de ATPO foi negativa.

Pacientes com Hipotireoidismo

Dos três pacientes que desenvolveram HT no 1.º ano, a resposta do TSH (µUI/ml) ao TRH pelos três critérios utilizados foram: pico de TSH <9 e Δ <7 em nenhum e aumento <8 vezes em dois, nos 3.º e 12.º meses (pacientes 26 e 49). (Tabela 47).

Dois pacientes apresentaram hipotireoidismo após o primeiro ano de acompanhamento. O paciente 11, com HT manifesto no 34.º mês de acompanhamento, apresentou TSH ($\mu\text{UI/ml}$) com pico <9 , $\Delta <7$ e aumento <8 vezes no 3.º mês e valores normais, pelos três critérios, no 12.º mês. O paciente 20, com HT a partir do 17.º mês, apresentou valores normais de TSH pelos três critérios utilizados, nos 3.º e 12.º meses (Tabela 47).

TABELA 47 - MANIFESTAÇÃO CLÍNICA (INÍCIO), VALORES DE T_4 -T, T_4 -L (ADMISSÃO, 3.º, 12.º MESES) E VARIAÇÕES PERCENTUAIS, PICO E VARIAÇÃO EM VEZES DO TSH PÓS-TRH NO 3.º E 12.º MESES, E DO VALOR DE IGF-1, SEM E COM L- T_4 . DOS PACIENTES QUE DESENVOLVERAM HIPOTIREOIDISMO

PACIENTE	CLÍNICA	T_4 -T e T_4 -L				TSH		IGF-1			
		0 Mês	3.º Mês	12.º Mês	Δ	3.º Mês	12.º Mês	Admissão Alta	3.º Mês	12.º Mês	Com L- T_4
31	12.º Mês	N	N	N	T_4 -T -30% T_4 -L - 37%	12,8 ⁽¹⁾ 8,3 X ⁽²⁾	11,1 ⁽¹⁾ 9,8 X ⁽²⁾	-2 / -1 <-2	<-2	<-2	-1 / x
26	12.º Mês	N	N	N	T_4 -T - 35% T_4 -L - 33%	17,8 ⁽¹⁾ 5,2 X ⁽²⁾	10,0 ⁽¹⁾ 6,1 X ⁽²⁾	<-2 <-2	<-2	<-2	-1 / x
49	7.º Mês	N	N	N	T_4 -T - 47% T_4 -L - 27%	15,6 ⁽¹⁾ 7,6 X ⁽²⁾	13,9 ⁽¹⁾ 6,4 X ⁽²⁾	<-2 <-2	<-2	-2 / -1	+1 / +2
11	34.º Mês	N	N	N	T_4 -T - 34% T_4 -L -19%	7,9 ⁽¹⁾ 6,9 X ⁽²⁾	19,8 ⁽¹⁾ 8,9 X ⁽²⁾	-1 / x -2 / -1	-1 / x	-1 / x	x / +1
20	17.º Mês	N	N	N	T_4 -T +5% ⁽³⁾ T_4 -L +2% ⁽³⁾	12,9 ⁽¹⁾ 8,1 X ⁽²⁾	12,4 ⁽¹⁾ 10,7 X ⁽²⁾	-2 / -1 -2 / -1	-2 / -1	-2 / -1	x / +1

NOTA: N - normal; Δ - Variação máxima na evolução.

(1) Pico de TSH ($\mu\text{UI/ml}$).

(2) Aumento de TSH em vezes.

(3) Aumento durante uso de L- T_4 : T_4 -T 40%, T_4 -L 54%.

Entre os três pacientes que apresentaram hipotireoidismo no 1.º ano, um apresentou TBG baixa nos 3.º e 12.º meses (paciente 26). Dos dois pacientes com hipotireoidismo após primeiro ano, o paciente 20 apresentou TBG baixa no 3.º mês enquanto o paciente 11 apresentou todos os valores de TBG normais no primeiro ano de acompanhamento.

4.2.5.4 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

Valores de cortisol e ACTH, na admissão, foram obtidos de 30 pacientes do Grupo B (exceto um paciente do Subgrupo B1). Valor de cortisol $<33\mu\text{g/dl}$ ocorreu em 13 (43%): cinco eram do Subgrupo B1 (50%) e oito do Subgrupo B2 (40%). O valor de ACTH foi $<45\text{pg/ml}$ em 19 (63%) de 30 pacientes do Grupo B: seis eram do Subgrupo B1 (60%) e 13 do Subgrupo B2 (65%).

Valor de cortisol $<33\mu\text{g/dl}$ associado com valor de ACTH $<45\text{pg/ml}$, na admissão (compatível com resposta diminuída do eixo HHA ao TCE), ocorreu em 10 de 30 pacientes do grupo B (33%), sendo quatro do Subgrupo B1 (40%) e seis do Subgrupo B2 (30%).

Valor de pico de cortisol baixo ($<18\mu\text{g/dl}$), no ITT no 3.º mês, ocorreu em 4 (13%) dos 31 pacientes do Grupo B, sendo todos do Subgrupo B1 (36% deste grupo); e no ITT no 12.º em 8 (26%) dos 31 pacientes, sendo cinco do Subgrupo B1 (45%) e três do Subgrupo B2 (15%). Em 10 ITTs com valor de pico de cortisol $<18\mu\text{g/dl}$ foram realizadas dosagens de ACTH nas mesmas amostras de sangue. Em quatro pacientes com picos de cortisol e de ACTH baixos ($<18\mu\text{g/dl}$ e $<45\text{pg/ml}$, respectivamente), nos 3.º e 12.º meses, complementou-se a avaliação do eixo HHA com o teste do CRH.

Valor de pico de cortisol baixo ($<18\mu\text{g/dl}$), presente em ambos os ITTs (3.º e 12.º meses), ocorreu em três pacientes (11, 16 e 46). A paciente 49 apresentou pico baixo de cortisol apenas no ITT no 12.º mês, porém na admissão manifestou clínica de insuficiência adrenal com valores baixos de cortisol e ACTH. Nestes quatro pacientes, foram realizados testes do CRH. Em três dos quatro pacientes, o pico de cortisol foi $<18\mu\text{g/dl}$, exceto o paciente 16 que apresentou valor de $18,4\mu\text{g/dl}$. Nos quatro pacientes o pico de ACTH foi $<45\text{pg/ml}$.

TABELA 48 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DO GRUPO B DE ACORDO COM OS VALORES BAIXOS DE CORTISOL E ACTH NA ADMISSÃO E NÚMERO DOS QUE EVOLUÍRAM PARA INSUFICIÊNCIA ADRENAL PÓS-TCE

	ADMISSÃO (n=30)	
	Grupo B	Desenvolveram IA
Cortisol - $<33\mu\text{g/dl}$	13	2
ACTH - $<45\text{pg/mL}$	19	3

NOTA: IA - insuficiência adrenal.

TABELA 49 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DO GRUPO B DE ACORDO COM OS VALORES BAIXOS DE CORTISOL NA ADMISSÃO E NOS ITTs NOS 3.º E 12.º MESES, E NÚMERO DOS QUE EVOLUÍRAM PARA INSUFICIÊNCIA ADRENAL PÓS-TCE

	Admissão Basal ⁽¹⁾ (n=30)		3.º Mês Pico ITT ⁽²⁾ (n=31)		12.º Mês Pico ITT ⁽²⁾ (n=31)	
	Grupo B	Evoluíram com IA	Grupo B	Evoluíram com IA	Grupo B	Evoluíram com IA
Cortisol	13	2	4	3	8	4

NOTA: IA - insuficiência adrenal.

(1) Valor de referência normal de cortisol na admissão $\geq 33\mu\text{g/dL}$.

(2) Valor de referência: pico de cortisol $\geq 18\mu\text{g/dL}$.

Os valores de ACTH entre admissão e alta foram significativamente diferentes em ambos os Subgrupos, porém sem diferenças entre os Subgrupo B1 e B2 (Tabela 50).

Os valores de cortisol entre a admissão, alta e basais nos ITTs nos 3.º e 12.º meses apresentaram diferenças estatísticas, contudo os valores do 3.º e 12.º meses não apresentaram diferenças entre si. Não houve diferença significativa entre os Subgrupos B1 e B2 (Tabela 50).

A comparação entre os valores da admissão e os picos de cortisol nos ITTs, nos 3.º e 12.º meses, mostrou diferença significativa ($p < 0,01$). Os valores de pico de cortisol dos Subgrupos B1 e B2 foram significativamente diferentes entre si ($p < 0,05$) (Tabela 50).

TABELA 50 - VALORES DE ACTH (ADMISSÃO E ALTA) E DE CORTISOL (ADMISSÃO, ALTA, BASAL E PICO NOS ITTs REALIZADOS NOS 3.º E 12.º MESES) EM MEDIANA (MÍNIMO E MÁXIMO), NOS SUBGRUPOS B1 E B2 E ANÁLISE ESTATÍSTICA

	SUBGRUPO B1	SUBGRUPO B2	B1 vs B2
ACTH (pg/ml)			
Admissão	36,1 (5-175) ^a	26,0 (8,3-355) ^a	ns
Alta	8,2 (5-23,1) ^b	10,7 (5-50,1) ^b	ns
Cortisol (µg/dl)			
Admissão	33,1 (15,7-49,1) ^c	35,6 (15,9-60,8) ^c	ns
Alta	14,9 (3,3-49,0) ^d	14,1 (6,5-52,8) ^d	
3.º mês (basal)	11,4 (10,1-15,5) ^e	10,4 (4,9-29,7) ^e	
12.º mês (basal)	10,5 (7,0-19,1) ^f	11,1 (5,1-23,7) ^f	$p < 0,05$
3.º mês (pico)	19,8 (11,6-23,3) ^g	23,2 (18,0-35,4) ^g	
12.º mês (pico)	18,2 (14,8-27,4) ^h	22,5 (11,0-37,8) ^h	

NOTA: ns - não significativo; a vs b - $p < 0,05$; c vs d - $p < 0,05$; c vs d vs ef - $p < 0,05$; c vs gh - $p < 0,01$.

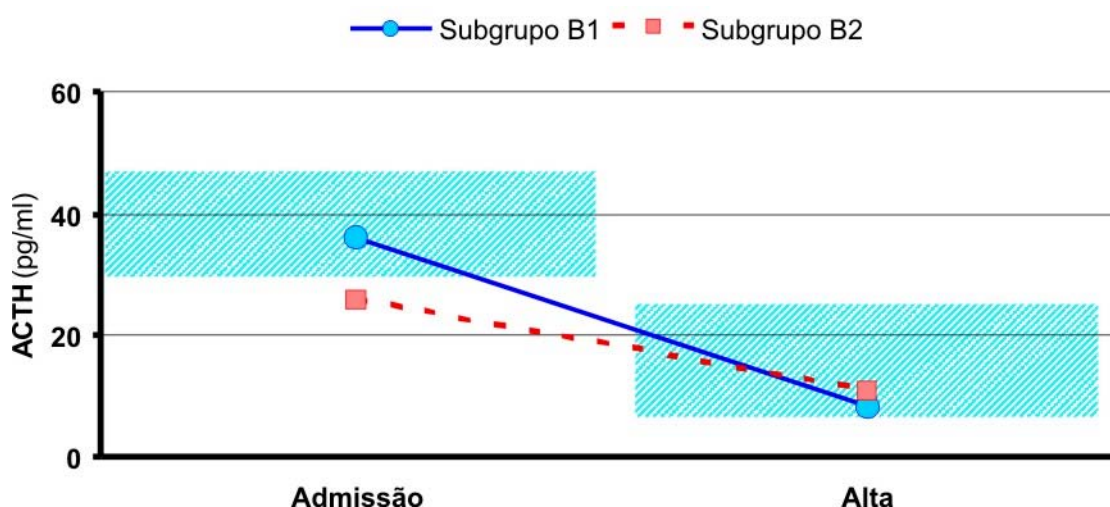


GRÁFICO 40 - MEDIANA DOS VALORES DE ACTH NA ADMISSÃO E ALTA DOS SUBGRUPOS B1 E B2

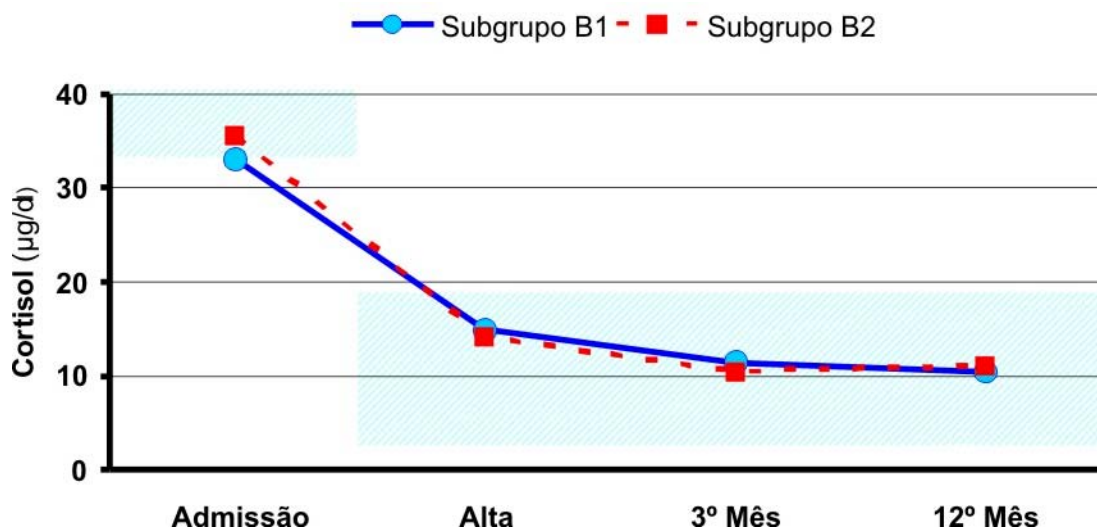


GRÁFICO 41 - MEDIANA DOS VALORES DE CORTISOL NA ADMISSÃO E NA ALTA E BASAIS NOS 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPOS B1 E B2

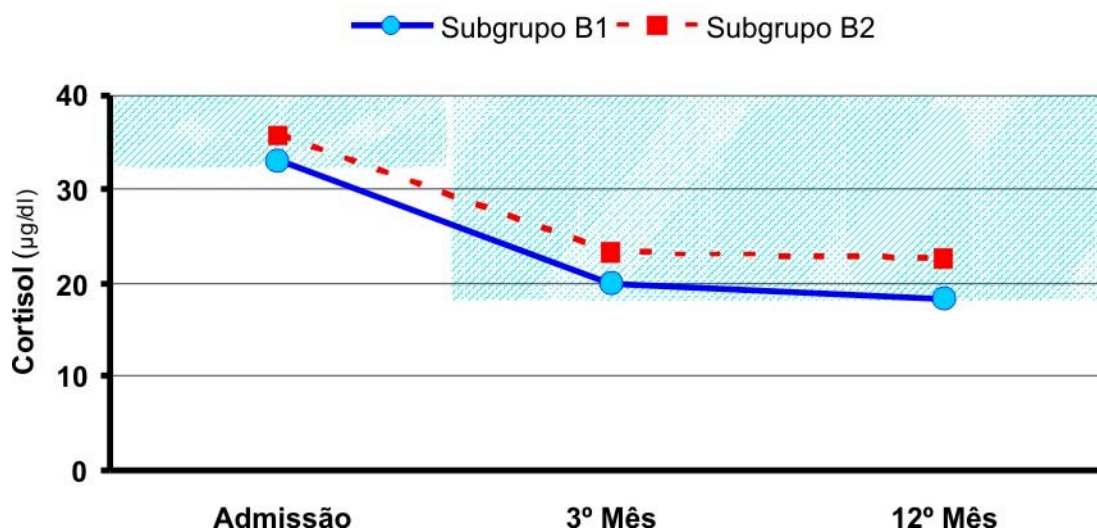


GRÁFICO 42 - MEDIANA DOS VALORES DE CORTISOL DA ADMISSÃO E DOS PICOS NOS TESTES DE ITT NOS 3.º E 12.º MESES, NOS SUBGRUPOS B1 E B2

Pacientes com Insuficiência Adrenal

A paciente 49 apresentou valores baixos de cortisol e de ACTH na admissão e pico de cortisol no 12.º mês. As manifestações clínicas de IA iniciaram-se na internação, com melhora em cinco meses. No 26.º mês voltou a apresentar manifestações de IA. O teste do CRH realizado no 26.º mês mostrou picos de cortisol e ACTH baixos (Tabela 51). A paciente não está fazendo reposição de glicocorticoide.

O paciente 11 apresentou valores baixos de cortisol e ACTH na admissão e nos picos nos 3.º, 12.º e 32.º meses. Manifestações clínicas de IA iniciaram-se a partir do 31.º mês pós-TCE. No 33.º mês realizou-se o teste do CRH, que mostrou picos de cortisol e ACTH baixos (Tabela 51). Tratado com glicocorticoide do 36.º ao 38.º mês.

A paciente 16, na admissão, apresentou valor de cortisol baixo e de ACTH normal. Nos ITTs nos 3.º, 12.º e 29.º meses, os picos de cortisol e de ACTH foram baixos. Teste do CRH realizado no 26.º mês mostrou resposta normal de cortisol e diminuída de ACTH (Tabela 51).

A paciente 46, na admissão, apresentou cortisol normal e ACTH baixo. Nos ITTs nos 3.º e 12.º meses os picos de cortisol e de ACTH foram baixos. Teste do CRH realizado no 33.º mês mostrou resposta diminuída de ambos os hormônios (Tabela 51).

TABELA 51 - MANIFESTAÇÃO CLÍNICA (PRESENÇA) NOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL E VALORES DE CORTISOL E ACTH NA ADMISSÃO, NO ITT (PICOS) E NO TESTE DO CRH (PICOS)

PACIENTE	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	HORMÔNIO	ADMISSÃO ⁽¹⁾	ACOMPANHAMENTO PICO ⁽²⁾			
				ITT			CRH (mês)
				3.º m	12.º m	Extra	
49	Sim	Cortisol	16	21,4	17		(26.ºm)
		ACTH	<5,0	115	46,8		17,1 14,1
11	Sim	Cortisol	15,2	15,7	15,6	(32.ºm)	(33.ºm)
		ACTH	8,15	9,3	10,8	13,1 5,6	15,9 15,9
16	Não	Cortisol	25,6	16,2	16,6	(29.ºm)	(26.ºm)
		ACTH	109	29	42,8	10,1 24,4	18,4 27,9
46	Não	Cortisol	34,8	10,5	14,8	-	(33.ºm)
		ACTH	36,1	15,3	24,8	-	14,7 41,0

(1) Valor de referência normal de cortisol na admissão $\geq 33\mu\text{g/dL}$.

(2) Valor de referência normal de pico cortisol $\geq 18\mu\text{g/dL}$ e de ACTH $\geq 45\text{pg/ml}$ no ITT.

Até o momento, as pacientes 16 e 46 não apresentaram clínica de insuficiência adrenal e não necessitaram de tratamento.

Todos os quatro pacientes com diagnóstico de insuficiência adrenal e seus responsáveis receberam orientações sobre a possibilidade, em situações de estresse, de apresentarem insuficiência adrenal aguda e carta de orientação para emergências (Anexo 3).

4.2.6 Avaliação de APA e AHA

▪ APA

Na admissão, cinco de dez pacientes avaliados do Subgrupo B1 apresentavam títulos de APA positivos. No 12.º mês, oito de nove, no 24.º mês nove de nove e no 36.º mês, e oito de nove apresentavam títulos de APA positivos. Com exceção do

paciente 36, os demais com APA positivo apresentaram aumento dos valores de título na evolução. O paciente 15 teve uma única avaliação, realizada no 36.º mês, e foi negativa (Quadro 2 e Gráfico 43).

QUADRO 2 - TÍTULOS DE APA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B1, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES DE ACOMPANHAMENTO COM OS RESPECTIVOS TIPOS E MOMENTO DE INÍCIO DA DAH

N.º	TIPO	INÍCIO	INTERNAÇÃO	12.º MÊS	24.º MÊS	36.º MÊS
15	DGH	1.º ano	nr	nr	nr	Negativo
23	DGH	2.º ano	Negativo	Positivo 1/8	Positivo 1/32	Positivo 1/32
33	DGH	2.º ano	Positivo 1/8	Positivo 1/16	Positivo 1/64	Positivo 1/64
36	DGH	3.º ano	Negativo	Negativo	Positivo 1/16	Positivo 1/16
26	HT	1.º ano	Positivo 1/8	Positivo 1/16	Positivo 1/16	Positivo 1/16
31	HT	1.º ano	Negativo	Positivo 1/16	Positivo 1/32	Positivo 1/32
20	HT	2.º ano	Negativo	Positivo 1/16	Positivo 1/64	Positivo 1/32
49	HT+IA	1.º ano	Positivo 1/16	Positivo 1/64	Positivo 1/64	nr
11	HT+IA	3.º ano	Positivo 1/8	Positivo 1/32	nr	Positivo 1/64
16	IA	3.º mês	Negativo	nr	Positivo 1/16	Positivo 1/32
46	IA	3.º mês	Positivo 1/16	Positivo 1/32	Positivo 1/32	nr

NOTA: nr - não realizado.

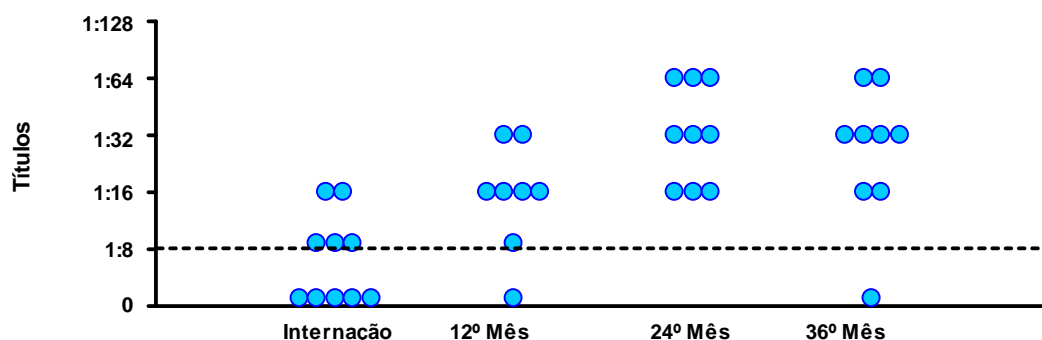


GRÁFICO 43 - TÍTULOS DE APA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B1, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES DE ACOMPANHAMENTO

Cinco dos 20 pacientes do Subgrupo B2 apresentaram APA positivo com títulos de 1:8. No 12.º mês, os cinco permaneceram positivos, sendo que no paciente 5 o título dobrou. No 24.º mês, em dois pacientes os títulos tornaram-se negativos, dois pacientes descontinuaram o acompanhamento e em um houve aumento do título para 1:16 (Quadro 3, Gráfico 44). Interessante fazer considerações sobre o paciente 32: os títulos de APA elevaram-se para 1:16 no 24.º e 36.º meses; ele apresentava maturação sexual completa na admissão, o escore Z de estatura era -2,62 DP, os picos de GH (ng/ml) nos dois ITTs foram 39,8 e >40 respectivamente e os valores de IGF-1 (ng/ml) eram 257 (-1,51 DP) e 236 (-1,52 DP) no 3.º e 12.º meses, respectivamente. Teste de geração de IGF-1 com rhGH na dose de 0,033mg/kg/dia durante cinco dias mostrou elevação para 494ng/ml (1,73 DP). Estes dados sugerem que o paciente em epígrafe apresenta ou disfunção neurosecretória de GH ou GH biologicamente inativo na presença de hipofisite autoimune.

QUADRO 3 - TÍTULOS DE APA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B2, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES

N.º	INTERNAÇÃO	12.º MÊS	24.º MÊS	36.º MÊS
5	Positivo 1/8	Positivo 1/16	Negativo	Negativo
7	Negativo	Negativo	nr	nr
13	Negativo	Negativo	nr	nr
18	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
19	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
22	Negativo	Negativo	Negativo	nr
30	Negativo	Negativo	Negativo	nr
32	Positivo 1/8	Positivo 1/8	Positivo 1/16	Positivo 1/16
34	Negativo	Negativo	Negativo	nr
35	Positivo 1/8	Positivo 1/8	nr	nr
37	Positivo 1/8	Positivo 1/8	Negativo	Negativo
38	Negativo	Negativo	nr	Negativo
40	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
41	Positivo 1/8	Positivo 1/8	nr	nr
42	Negativo	Negativo	Negativo	nr
43	Negativo	Negativo	nr	nr
47	Negativo	Negativo	Negativo	Nr
50	Negativo	Negativo	Negativo	Nr
51	Negativo	Negativo	Negativo	nr
55	Negativo	nr	Negativo	Negativo

NOTA: nr - não realizado.

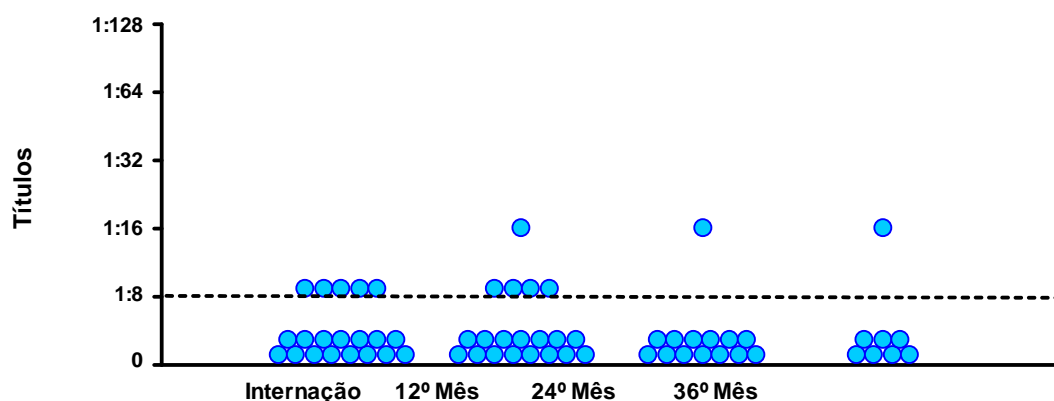


GRÁFICO 44 - TÍTULOS DE APA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B2, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES DE ACOMPANHAMENTO

Na avaliação de anticorpo anti-hipófise realizada no Grupo B considerou-se como positivos valores $\geq 1:8$. Na internação não houve diferença significativa entre os subgrupos B1 e B2, porém na evolução eles foram diferentes ($p < 0,01$) (Tabela 52).

TABELA 52 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DOS SUBGRUPO B1 E B2 DE ACORDO COM A PRESENÇA DE APA, NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

TEMPO/RESULTADO	SUBGRUPO B1	SUBGRUPO B2	B1 VS B2
Internação			
Positivo ($\geq 1:8$)	5	5	ns
Negativo ($< 1:8$)	5	15	
Evolução			
Positivo ($\geq 1:8$)	10	5	$p < 0,01$
Negativo ($< 1:8$)	1	15	

NOTA: ns - não significativo.

AHA

Na admissão, três de dez pacientes avaliados do Subgrupo B1 apresentaram títulos de AHA positivos, um com valor de 1:8 e os outros com 1:16 e 1:32; todos os três se mantiveram positivos e em dois houve aumento dos títulos na evolução. O paciente 15 teve uma única avaliação e ela foi positiva no 36.º mês. Este paciente foi o único do Subgrupo B1 que apresentou avaliação de presença de APA negativa (Quadro 4, Gráfico 45).

QUADRO 4 - TÍTULO DE AHA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B1, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES, COM OS RESPECTIVOS TIPOS E MOMENTO DE INÍCIO DA DAH

N.º	TIPO	INÍCIO	INTERNAÇÃO	12.º MÊS	24.º MÊS	36.º MÊS
15	DGH	1.º ano	nr	nr	nr	Positivo 1/64
23	DGH	2.º ano	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
33	DGH	2.º ano	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
36	DGH	3.º ano	Positivo 1/16	Positivo 1/32	Positivo 1/32	Positivo 1/128
26	HT	1.º ano	Positivo 1/32	Positivo 1/128	Positivo 1/64	Positivo 1/64
31	HT	1.º ano	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
20	HT	2.º ano	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
49	HT+IA	1.º ano	Negativo	Negativo	Negativo	nr
11	HT+IA	3.º ano	Negativo	Negativo	nr	Negativo
16	IA	3.º ano	Negativo	nr	Negativo	Negativo
46	IA	3.º ano	Positivo 1/8	Positivo 1/8	Positivo 1/8	nr

NOTA: nr - não realizado.

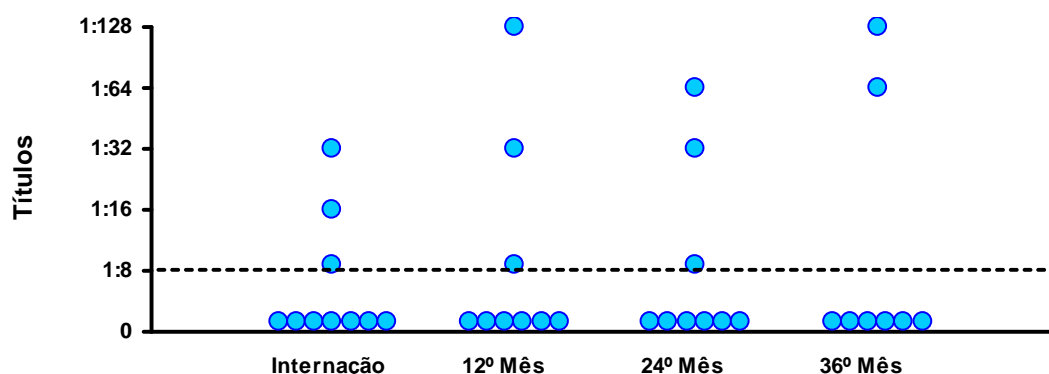


GRÁFICO 45 - TÍTULOS DE AHA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B1, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES DE ACOMPANHAMENTO

Na admissão, cinco dos 20 pacientes do Subgrupo B2 apresentaram títulos de AHA positivos, todos com valores de 1:8. No 12.º mês, todos permaneceram positivos, quatro com os mesmos valores e um com elevação para 1:16. No 24.º mês, em dois os valores passaram a ser negativos, dois descontinuaram o acompanhamento e o paciente que havia apresentado elevação do título no 12.º mês, voltou ao valor da admissão (Quadro 5, Gráfico 46).

QUADRO 5 - TÍTULOS DE AHA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B2, NA INTERNAÇÃO, 12.º, 24.º E 36.º MESES

N.º	INTERNAÇÃO	12.º MÊS	24.º MÊS	36.º MÊS
5	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7	Negativo	Negativo	nr	nr
13	Negativo	Negativo	nr	nr
18	Positivo 1/8	Positivo 1/8	Negativo	Negativo
19	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
22	Negativo	Negativo	Negativo	nr
30	Negativo	Negativo	Negativo	nr
32	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
34	Negativo	Negativo	Negativo	nr
35	Negativo	Negativo	nr	nr
37	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
38	Positivo 1/8	Positivo 1/8	nr	Negativo
40	Positivo 1/8	Positivo 1/8	Negativo	Negativo
41	Positivo 1/8	Positivo 1/8	nr	nr
42	Positivo 1/8	Positivo 1/16	Positivo 1/8	nr
43	Negativo	Negativo	nr	nr
47	Negativo	Negativo	Negativo	nr
50	Negativo	Negativo	Negativo	nr
51	Negativo	Negativo	Negativo	nr
55	Negativo	nr	Negativo	Negativo

NOTA: nr - não realizado.

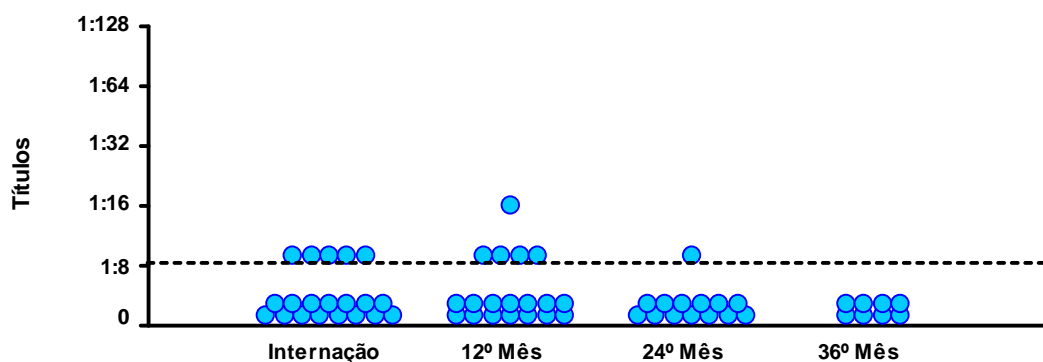


GRÁFICO 46 - TÍTULOS DE AHA DOS PACIENTES DO SUBGRUPO B2, NA INTERNAÇÃO, 12, 24 E 36 MESES DE ACOMPANHAMENTO

Na avaliação de anticorpo anti-hipotálamo realizada no Grupo B considerou-se como positivos valores $\geq 1:8$. Na internação e na evolução não houve diferença significativa entre os subgrupos B1 e B2 (Tabela 53).

TABELA 53 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DOS SUBGRUPO B1 E B2 DE ACORDO COM A PRESENÇA DE AHA, NA ADMISSÃO E EVOLUÇÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

TEMPO/RESULTADO	SUBGRUPO B1	SUBGRUPO B2	B1 vs B2
Internação			
Positivo ($\geq 1:8$)	3	5	ns
Negativo ($< 1:8$)	7	15	
Evolução			
Positivo ($\geq 1:8$)	4	5	ns
Negativo ($< 1:8$)	7	15	

NOTA: ns - não significativo.

Anticorpos APA e AHA e Hiper-resposta de GH e TSH nos Testes de Estímulo

Dos seis pacientes com hiper-resposta do GH nos ITTs, três apresentaram APA positivo, dois AHA positivo e um com ambos os anticorpos negativos. Destes, quatro pertenciam ao Subgrupo B2 (pacientes 32, 34, 18 e 38) e dois ao Subgrupo B1 (pacientes 49 e 20). É importante ressaltar que a paciente 49 desenvolveu hipotireoidismo após o 6.º mês e o paciente 20 após o primeiro ano de acompanhamento. Nestes dois pacientes, APA positivo e hiper-resposta ocorreram concomitantemente. Associação temporal entre APA positivo e hiper-resposta do GH foi observada também no paciente 32. Os pacientes 18 e 38 apresentaram concomitância de AHA positivo e hiper-resposta do GH (Tabela 54).

TABELA 54 - VALORES DE GH, IGF-1, ESTATURA, APA E AHA NO 3.º E 12.º MESES DOS PACIENTES COM PICO DE GH >30ng/ml NOS ITTs DOS 3.º E (OU) 12.º MESES

	GRUPO	GH (ng/ml)		IGF-1 (DP)		Estatura (DP)		APA		AHA	
		3.º M	12.º M	3.º M	12.º M	3.º M	12.º M	3.º M	12.º M	3.º M	12.º M
32	B2	39,8	>40,0	-1,67	-1,52	-2,70	-2,95	1:8	1:8	N	N
34	B2	34,2	>40,0	-0,69	-0,61	-0,66	-0,67	N	N	N	N
18	B2	36,1	6,2	-1,22	-1,64	0,74	0,76	N	N	1:8	1:8
38	B2	31,4	18,7	-3,73	-2,43	-1,27	-1,36	N	N	1:8	1:8
49	B1 (HT+IA)	>40,0	24,2	-2,34	-0,69	0,46	0,39	1:16	1:64	N	N
20	B1 (HT)	19,2	31,3	-1,15	-1,49	-1,65	-1,37	N	1:16	N	N

NOTA: N – negativo; HT- Hipotireoidismo; IA – Insuficiência adrenal.

Dos cinco pacientes com hiper-resposta de TSH, em quatro pesquisaram-se anticorpos APA e AHA. Destes quatro, dois pacientes apresentaram AHA positivo (pacientes 18 e 13) na admissão e 12.º mês. A paciente 13 fez seguimento por apenas um ano, não sendo possível afastar DAH de aparecimento tardio. O paciente 32 apresentou hiper-resposta de GH nos ITTs, com teste de geração de IGF-1 positivo. O paciente 15 apresentou DGH de início desde o primeiro ano (Tabela 55).

TABELA 55 - VALORES DE TSH (μUI/L) BASAL E DE PICO PÓS-TRH E DE T4-T (μg/dl) E T4-L (ng/dl), APA E AHA NOS 3.º E 12.º MESES DOS PACIENTES COM PICO DE TSH > 25

	GRUPO	TSH BASAL		TSH PICO		T4-T		T4-L		APA		AHA	
		3.º M	12.º M	3.º M	12.º M	3.º M	12.º M	3.º M	12.º M	3.º M	12.º M	3.º M	12.º M
18	B2	3,8	5,4	37,0	46,3	4,96	5,67	0,97	0,83	N	N	1:8	1:8
34	B2	3,2	5,1	31,2	34,1	8,72	7,66	1,11	1,09	N	N	N	N
32	B2	6,8	4,8	25,4	22,3	8,73	7,63	1,21	1,19	N	N	N	N
13	B2	3,0	1,9	24,1	26,1	9,23	7,18	1,30	1,12	N	N	1:8	1:8
15	B1 com DGH	3,5	3,8	22,1	25,7	7,95	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr

NOTA: N - negativo; nr - não realizado.

5 DISCUSSÃO

5.1 GRUPO A+B

Os dados de prevalência de DAH pós-TCE coligidos da literatura são discordantes, o que pode ser explicado por serem baseados em sua maioria em premissas laboratoriais e em estudos geralmente transversais com pouca ênfase nos aspectos clínicos. Este estudo prospectivo procurou esclarecer dados de prevalência, história natural da doença e patogênese das DAH pós-TCE em um grupo etário pouco estudado, utilizando concomitantemente parâmetros clínicos, laboratoriais e terapêuticos.

Esta pesquisa incluiu 48 crianças e adolescentes, com predomínio do sexo masculino, dos quais metade era pré-púbere e 17 fizeram acompanhamento menor que 12 meses (Grupo A) e 31 acompanhamento igual ou superior a um ano (Grupo B). Quatro dos 48 pacientes apresentavam problemas clínicos prévios e nenhum desenvolveu DAH pós-TCE durante o acompanhamento.

Neste trabalho, o número de pacientes com comprometimento neurológico grave (GCS ≤ 8 , tempo de normalização neurológica > 3 dias ou presença de sequela neurológica) foi pequeno por vários motivos: ocorrem em frequência menor, necessitam com frequência de medicações durante o atendimento pré-hospitalar, das quais várias podem interferir nas dosagens hormonais, dificuldades técnicas para obtenção de consentimento informado e de coleta de amostras sanguíneas, principalmente devido à frequente necessidade de cirurgia de emergência. A maioria dos casos neste estudo foi classificada como TCE leve, com normalização neurológica em dois dias, alta em cinco dias e sem sequelas.

O comprometimento neurológico na admissão avaliado pela GCS (≤ 12) não foi o principal motivo para internação e sim outros aspectos clínicos neurológicos como perda de consciência no trauma, desorientação, amnésia, convulsão, sinais de politraumatismo e (ou) alterações na TC.

Acidentes de trânsito foram a causa mais frequente do TCE e entre eles os com veículos de duas rodas (bicicleta e motocicleta). Este fato é importante visto que com esses tipos de veículos os indivíduos estão expostos a traumas diretos e sob

maior risco de lesões por não apresentarem proteção intermediária de amortecimento do impacto. As quedas, segunda causa mais frequente de TCE, também expõem o indivíduo a traumas diretos (BRUNS; HAUSER, 2003).

5.2 GRUPO A vs B

A comparação entre os Grupos A e B foi fundamental para identificar possível viés na composição dos grupos e por consequência distorções nos achados clínicos e laboratoriais observados no Subgrupo B1.

Com exceção da variável sexo, as demais variáveis (IC, dados antropométricos, estágio de puberdade, tipo de TCE, aspectos neurológicos clínicos e de imagem e dados hormonais) não mostraram diferenças significativas entre os grupos A e B na internação.

No grupo A, com acompanhamento <12 meses, a frequência de pacientes do sexo masculino foi maior (82%), fazendo com que no Grupo B não houvesse predomínio de sexo (48% de meninos). A perda de seguimento de pacientes do sexo masculino, aliada ao fato de DAH pós-TCE ser mais frequente no sexo masculino (AGHA *et al.*, 2004a; EINAUDI *et al.*, 2006; POOMTHAVORN; ZACHARIN, 2007; KAULFERS *et al.*, 2010; KHADR *et al.*, 2010), permite supor que a prevalência real de DAH neste estudo poderia ser maior que a encontrada.

5.3 GRUPO B

5.3.1 Características gerais

5.3.1.1 Frequência

Agha *et al.*, em 2004, em estudo transversal de coorte de 102 pacientes adultos, utilizando apenas dados laboratoriais, relataram uma frequência de DAH de

28,4%, na proporção de 1:4 da forma isolada para a forma múltipla (AGHA *et al.*, 2004a). Dados semelhantes foram reportados por Aimaretti *et al.*, em 2004, em estudo transversal de coorte de 100 adultos que sofreram TCE leve a grave, avaliados três meses após o trauma; esses autores encontraram 35 com DAH, sendo 71% da forma isolada (AIMARETTI *et al.*, 2004). Klose *et al.*, em 2007, avaliaram 104 adultos, 10 a 27 meses após o TCE e encontraram 16 com DAH, 62% com a forma isolada (KLOSE *et al.*, 2007). Num estudo de 48 crianças, Einaudi *et al.*, em 2006, observaram DAH em 18% num subgrupo de 22 crianças avaliadas retrospectivamente e apenas em 10% num subgrupo de 26 crianças estudadas prospectivamente (EINAUDI *et al.*, 2006). Contudo, esses autores realizaram testes de estímulo apenas nos pacientes com VC < percentil 25. Khadr *et al.*, em 2010, fizeram uma avaliação transversal de 33 crianças e encontraram 13 (39%) casos de DAH (KHADR *et al.*, 2010). Kaulfers *et al.*, em 2010, em 31 crianças estudadas no 12.^o mês pós-TCE, constataram seis (29%) casos de DAH (KAULFERS *et al.*, 2010).

Nos 31 pacientes do Grupo B deste estudo, 11 (35%) apresentaram DAH, sendo nove (82%) com deficiência isolada e dois (18%) com deficiência múltipla. A prevalência de DAH observada neste estudo não difere dos dados relatados por outros autores tanto em adultos quanto em crianças (AGHA *et al.*, 2004a; AIMARETTI *et al.*, 2005; EINAUDI *et al.*, 2006; KLOSE *et al.*, 2007; KAULFERS *et al.*, 2010; KHADR *et al.*, 2010). A observação de DAH pós-TCE com predomínio de disfunção isolada foi concordante com a literatura (AGHA *et al.*, 2004a; AIMARETTI *et al.*, 2005; KLOSE *et al.*, 2007).

Neste estudo, HT foi o tipo de deficiência mais frequente, ocorrendo em cinco pacientes (16%), seguida de DGH e IA, ambas em quatro pacientes (13%). A maior prevalência de HT neste estudo difere da literatura (BENVENGA *et al.*, 2000; LIEBERMAN *et al.*, 2001; AIMARETTI *et al.*, 2004; BONDANELLI *et al.*, 2004; EINAUDI *et al.*, 2006; SCHNEIDER *et al.*, 2006; TANRIVERDI *et al.*, 2006; KLOSE *et al.*, 2007; NIEDERLAND *et al.*, 2007; BAVISETTY *et al.*, 2008; POOMTHAVORN; MAIXNER; ZACHARIN, 2008; TANRIVERDI *et al.*, 2008c; KAULFERS *et al.*, 2010; KHADR *et al.*, 2010), possivelmente devido ao fato de que os pacientes foram avaliados prospectivamente, por tempo mais longo e com critérios clínicos, laboratoriais e intervenção terapêutica.

Apesar do DI ser citado como a desordem endócrina mais frequente pós-TCE (MELMED; KLEINBERG, 2008a), no presente estudo nenhum caso foi observado, dado semelhante aos achados de Miller, Kaplan e Grumbach, Niederland *et al.*, e Khadr

et al. (MILLER *et al.*, 1980; NIEDERLAND *et al.*, 2007; KHADR *et al.*, 2010). Este fato poderia ser explicado pela inclusão de poucos casos de TCE grave. Contudo, outros autores descreveram casos de DI pós-TCE (PAXSON; BROWN, 1976; AGHA *et al.*, 2004a; AGHA *et al.*, 2004b; EINAUDI *et al.*, 2006; POOMTHAVORN; ZACHARIN, 2007; POOMTHAVORN *et al.*, 2008; KAULFERS *et al.*, 2010).

5.3.1.2 Etiopatogênese da DAH

Em seis dos 11 pacientes deste estudo, a DAH manifestou-se no primeiro ano pós-trauma. A patogênese nestes casos estaria relacionada à elevada frequência de infarto da adeno-hipófise pós-TCE secundário à isquemia por lesão vascular traumática e (ou) por compressão dos vasos pela hipertensão endocraniana (CEBALLOS, 1966; DANIEL; PRICHARD, 1975; HARPER *et al.*, 1986; SALEHI *et al.*, 2007). Contudo, este mecanismo não explica os demais casos que apresentaram DAH um ano após o trauma, como no presente estudo, em que cinco pacientes desenvolveram DAH após o primeiro ano pós-trauma. Dados semelhantes foram relatados por outros autores (TANRIVERDI *et al.*, 2006; BAVISSETTY *et al.*, 2008; TANRIVERDI *et al.*, 2008c), o que levou à proposição de outros mecanismos para explicar por que vários pacientes desenvolvem DAH anos após o trauma.

De acordo com alguns pesquisadores, o polimorfismo da apolipoproteína E (APO E) poderia estar relacionado a um maior risco de DAH pós-TCE. Sabe-se que a APO E é a principal apolipoproteína sintetizada no sistema nervoso central, incluindo a região hipotálamo-hipofisária, e está aumentada após injúria cerebral (SCHAUWECKER *et al.*, 1998; NISHIDA; YOSHIOKA; ST-AMAND, 2005). A APO E está ligada ao transporte e metabolismo de lipídeos no sistema nervoso e atua sobre o reparo e a manutenção dos neurônios (NICOLL; ROBERTS; GRAHAM, 1995) bem como tem sido demonstrado reduzir a resposta neuroinflamatória em estudos *in vitro* e *in vivo* (BARGER; MATTSON, 1997; LASKOWITZ *et al.*, 2001). Tanriverdi *et al.*, em 2008, testaram a hipótese de que diferentes genótipos de APO E poderiam modular o risco de disfunção pituitária pós-TCE de várias causas, incluindo acidente de carro, boxe e chute-boxe. Para isso estudaram 93 pacientes (IC, 30,61±1,25 anos; 85 homens) que haviam sofrido TCE e 27 adultos (IC, 29,03±1,70 anos; 26 homens) normais. Vinte e quatro pacientes

desenvolveram DAH pós-TCE, com predomínio de DGH, seguida da IA. Nesses pacientes, a frequência do genótipo APO E3/E3 era significativamente menor do que a dos indivíduos que não tinham desenvolvido DAH, reforçando a hipótese de que o genótipo APO E3/E3 conferiria um efeito protetor, isto é, menor risco de hipopituitarismo pós-TCE nos indivíduos com aquele genótipo (TANRIVERDI *et al.*, 2008b).

Tanriverdi *et al.*, em 2008, avaliaram a possibilidade do desenvolvimento de hipofisite autoimune pós-TCE. A autoimunidade poderia ser um mecanismo secundário, desencadeada pela liberação de proteínas do tecido adeno-hipofisário após a necrose. Para tanto, estudaram 29 adultos, três anos após o TCE e observaram uma frequência elevada (45%) de positividade de anticorpo anti-hipófise; em um grupo controle de 60 indivíduos normais, pareados por idade e sexo, nenhum apresentou anticorpo anti-hipófise positivo. O desenvolvimento de autoanticorpos seria tardio e coincidindo com o aparecimento de DAH anos após o trauma (TANRIVERDI Bellis *et al.*, 2008a).

Kasturi e Stein (2009) criaram um modelo animal de TCE em ratos machos adultos Sprague-Dawley, de três meses de idade. Depois de duas semanas de aclimatização e duas de manutenção, cinco ratos receberam trauma direto sobre a região medial do córtex frontal depois de anestesiados e foram suturados para recomposição da pele; quatro ratos, que receberam cirurgia fictícia (*sham operation*), serviram de grupo controle. Dois meses após o trauma os animais foram mortos, colhia-se sangue do tronco e os cérebros e hipófises eram retirados. GH foi dosado no soro (método ELISA) e na hipófise (Western blot). Interleucina1 β (IL-1 β) e proteína glial fibrilar ácida (PGFA) foram medidas no córtex, hipotálamo e adeno-hipófise (Western blot). Os ratos submetidos ao TCE tinham níveis significativamente menores ($p < 0,05$) de GH na hipófise e no soro, níveis inalterados de IGF-1 e valores significativamente ($p < 0,05$) maiores de IL-1 β no córtex e hipotálamo e de PGFA no córtex, hipotálamo e adeno-hipófise em comparação com o grupo controle. De acordo com os autores, a alteração do GH pós-TCE é provavelmente o resultado de um processo inflamatório sistêmico e persistente, observado em nível de hipotálamo e hipófise por mecanismos desconhecidos (KASTURI; STEIN, 2009).

No presente estudo, em todos os pacientes com manifestação tardia de DAH, a pesquisa de APA foi positiva. Já no Subgrupo B2 a frequência de positividade foi significativamente menor, e quando presente ocorreu em títulos baixos. Estes dados vão ao encontro da hipótese de autoimunidade como mecanismo fisiopatológico para aparecimento das formas tardias de DAH pós-TCE.

Agha *et al.*, em 2004, em 102 adultos (83% sexo masculino), observaram que 16 de 18 pacientes com DGH eram do sexo masculino (89%) e 21 de 23 (91%) com IA era também do sexo masculino (AGHA *et al.*, 2004a). Einaldi *et al.*, em 2006, em 52 crianças estudadas (81% do sexo masculino), encontraram seis pacientes com DAH permanente e todos eram do sexo masculino (EINAUDI *et al.*, 2006). Poomthavorn e Zacharin, em 2007, relataram quatro casos de DAH pós-TCE, três eram do sexo masculino (POOMTHAVORN; ZACHARIN, 2007). Khadr *et al.*, em 2010, estudaram 33 pacientes (76% do sexo masculino) e encontraram 13 com DAH, 12 masculinos (92%) (KHADR *et al.*, 2010). Kaulfers *et al.*, em 2010, em 31 crianças (58% eram do sexo masculino), encontraram seis casos de DAH, sendo cinco (83%) meninos (KAULFERS *et al.*, 2010). Esses dados mostram que o TCE é mais frequente no sexo masculino, e neste grupo a prevalência de DAH é maior. No presente estudo, houve predomínio do sexo masculino na amostra inicial (Grupo A+B); porém no Grupo B não se observou diferença de gênero. Contudo, no Subgrupo B1 houve predomínio do sexo masculino, dados semelhantes aos dos trabalhos citados anteriormente.

As variáveis idade e estágio de puberdade, na admissão, não foram significativamente diferentes entre os Subgrupos B1 e B2 evidenciando que tais variáveis não influenciaram no desenvolvimento de DAH.

Apesar do aparecimento de DAH no primeiro ano em seis pacientes, não se observou diferença significativa entre os Subgrupo B1 e B2, no que tange a estatura, peso, IMC e VC, tanto na admissão quanto no 12.^o mês de avaliação. Isso poderia ser explicado pela forma e pelo grau das disfunções hormonais e também porque um terço dos pacientes com DAH apresentava puberdade completa.

5.3.1.3 Causas do TCE

A principal causa do TCE no Subgrupo B1 foi acidente de trânsito (55%), sendo bicicleta e motocicleta os principais veículos envolvidos; não houve nenhum caso de DAH pós-TCE relacionado a acidente por carro. A segunda causa (36%) foi queda. Tomados em conjunto, estes dados sugerem que o trauma físico direto (acidente com bicicleta, motocicleta e queda) apresenta maior risco de DAH. Apesar deste achado, não se encontrou diferença significativa ($p>0,05$) entre os subgrupos

B1 e B2 quanto à causa do TCE, o que pode ser explicado pelo número de pacientes de cada grupo.

O predomínio de acidente de trânsito como etiologia do TCE está em concordância com outros relatos da literatura (EDWARDS; CLARK, 1986; BENVENGA *et al.*, 2000; AGHA *et al.*, 2004a; TANRIVERDI *et al.*, 2008c; KAULFERS *et al.*, 2010).

Num estudo retrospectivo, Einaudi *et al.*, em 2006, relataram quatro casos de DAH em 20 crianças que sofreram TCE: dois por prática de esporte, um por acidente de trânsito e um por arma de fogo. Nesse mesmo estudo, no grupo com avaliação prospectiva envolvendo 30 pacientes, os autores relataram dois casos de DAH relacionados a acidente de trânsito (um) e esporte (um) (EINAUDI *et al.*, 2006). Poonthavorn e Preamrudee relataram quatro casos, sendo três deles por acidente com bicicleta (POOMTHAVORN; ZACHARIN, 2007). Entretanto, relatos de DAH pós-TCE por acidente de bicicleta e motocicleta são escassos.

5.3.2 Aspectos neurológicos

A perda de consciência no local do trauma foi duas vezes mais frequente no Subgrupo B1 (72%) do que no Subgrupo B2 (32%), mostrando ser um fator de risco para DAH pós-TCE. A propósito, neste estudo, o valor de GCS no momento de admissão hospitalar não mostrou ser um fator de risco para desenvolvimento de DAH pós-TCE.

Acerini *et al.*, em 2006, revisaram os dados de 20 casos de DAH publicados no período de 1976 a 2004, e observaram seis pacientes com DAH múltipla, apesar de TCE leve e não acompanhado da perda de consciência (ACERINI *et al.*, 2006). Achados semelhantes foram relatados em pacientes adultos (LIEBERMAN *et al.*, 2001; AGHA *et al.*, 2004a; AIMARETTI *et al.*, 2004; SCHNEIDER *et al.*, 2006; TANRIVERDI *et al.*, 2006) e em crianças (NIEDERLAND *et al.*, 2007; POOMTHAVORN; MAIXNER; ZACHARIN, 2008; KAULFERS *et al.*, 2010; KHADR *et al.*, 2010).

Contudo, vários autores apontaram uma associação direta entre a intensidade das manifestações clínicas do comprometimento do encéfalo pós-TCE e a prevalência de DAH. Bondanelli *et al.*, em 2004, em avaliação de 70 adultos, observaram nos pacientes com valor de GCS leve, moderado e grave, a frequência de DAH de 38%,

57% e 59%, respectivamente (BONDANELLI *et al.*, 2004). Klose *et al.*, em 2007, em estudo de 104 pacientes adultos, observaram que a gravidade de TCE foi fator de risco para DAH (KLOSE *et al.*, 2007). Schneider *et al.*, em 2007, em uma revisão sistemática de 19 trabalhos envolvendo 1.137 pacientes vitimados por TCE ou hemorragia subaracnoide, observaram que a prevalência de DAH era aumentada em pacientes com TCE grave quando comparada com aquela de TCE moderado ou leve (SCHNEIDER *et al.*, 2007). Nessa mesma revisão, mostraram que o risco de desenvolvimento de DAH estava ligado a TCE grave, fratura de base de crânio, lesão axonal difusa, aumento da pressão intracraniana e tempo de permanência em UTI.

No presente estudo, valores de GCS, alterações na TC, necessidade de cirurgia neurológica e não neurológica, tempo para normalização neurológica, tempo de internação, presença de sequelas neurológicas e sinais de politraumatismo não apresentaram diferença significativa entre os Subgrupos B1 e B2. Tais dados mostraram que a gravidade do comprometimento neurológico e sistêmico não influenciou no risco para desenvolvimento de DAH.

O único dado neurológico que apresentou diferença significativa foi o sentido do eixo de deslocamento encefálico pelo trauma. Apenas um de 10 pacientes do Subgrupo B1 apresentou deslocamento lateral da massa encefálica contra sete de 19 pacientes no Subgrupo B2. Isso sugere que o deslocamento lateral do encefálo nos TCE teria menor risco de desenvolvimento de DAH, por ocorrerem menor deslocamento cerebral e diminuição do risco de estiramento e lesão da haste hipofisária (CEBALLOS, 1966).

5.3.3 Aspectos Hormonais

5.3.3.1 Eixo GH-IGF-1

GH

No presente estudo, o uso do ITT como teste de triagem para identificação de DGH pós-TCE, realizado nos 3.º e 12.º meses, mostrou-se pouco eficaz para diagnóstico de DGH, pois o pico de GH baixo ocorreu em 15 pacientes, sendo em

cinco nos dois testes e todos com VC normal no primeiro ano (falso positivo). Se optássemos por este critério laboratorial, a frequência de DGH seria de 16%, considerando-se dois ITTs alterados, ou 48%, considerando-se apenas um ITT alterado. Assim sendo, a utilização exclusiva dos valores de pico de GH no ITT, sem considerar a VC, para diagnóstico de DGH pós-TCE, demonstrou uma frequência falsamente elevada de DGH.

Dos três pacientes com VC baixa no primeiro ano, dois tiveram diagnóstico confirmado de DGH, ambos apresentaram pico de GH baixo apenas no ITT do terceiro mês (pacientes 15 e 36), enquanto o terceiro (paciente 26) tinha HT e os dois testes de estímulo de GH normais.

Nos quatro pacientes com DGH realizou-se teste da clonidina no período em que a VC estava diminuída. O pico de GH estava baixo em dois e normal em dois (paciente 15 e 23). Este dado mostra que o teste da clonidina também foi de pouca sensibilidade para o diagnóstico de DGH; sua valorização excluiria dois pacientes do tratamento com rhGH.

Paula e Czepielewski, em 2008, propuseram valor de pico de GH $\geq 5\text{ng/ml}$ como resposta normal em testes de estímulo de GH (PAULA; CZEPIELEWSKI, 2008). Com este critério, pico baixo nos dois ITT ocorreu em três pacientes, porém todos com VC normal. Dos dois pacientes com DGH e VC baixa no primeiro ano, apenas um apresentou pico de GH baixo e somente no ITT do 3.º mês. Quanto ao teste da clonidina, realizado no momento em que a VC estava baixa, dos quatro pacientes com DGH somente um apresentou pico de GH baixo. A redução do valor de pico de GH para diagnóstico de DGH melhora a especificidade, porém reduz a sensibilidade. A mudança de critério para o valor de pico de GH não mostrou benefícios no diagnóstico de DGH pós-TCE.

A análise estatística dos picos de GH, nos ITTs, mostrou que este parâmetro variou de forma semelhante nos Subgrupos B1 e B2, confirmando, novamente, que este dado não foi útil para identificação de DAH pós-TCE.

Lieberman *et al.*, em 2001, em estudo de 70 adultos, utilizando o teste do glucagon em 48 pacientes, observaram valores menores que 3ng/ml em sete (15%) (LIEBERMAN *et al.*, 2001). Agha *et al.*, em 2004, avaliaram 102 pacientes adultos, de seis a 36 meses após o TCE, utilizando apenas dados laboratoriais para diagnóstico de DGH. Empregaram dois testes de estímulo: glucagon ou ITT e arginina+GHRH; consideraram valor normal pico de GH $>5\text{ng/ml}$ para ITT ou glucagon e $>9\text{ng/ml}$ para

arginina+GHRH. Observaram uma frequência de 11,7% de DGH (AGHA *et al.*, 2004a). Aimaretti *et al.*, em 2004, em 100 pacientes adultos com TCE de leve a grave, utilizaram o teste do GHRH+arginina, e considerando anormal valor de pico de GH <9,0ng/ml, verificaram uma frequência 21% de DGH (AIMARETTI *et al.*, 2004). Leal-Cerro, em 2005, em estudo de coorte, transversal, de 170 adultos com TCE grave (Glasgow ≤ 8), um a cinco anos após o trauma, aplicaram testes provocativos para GH em 44, nos quais um questionário adrede aplicado sugeria DGH ou naqueles com valor de IGF-1 <200ng/ml. Utilizaram testes do GHRH+GHRP-6, do glucagon e ITT. Para o primeiro teste, o valor de pico para diagnóstico de DGH era <10ng/mL e para os outros dois, <3ng/mL. Com esses critérios encontraram 5,8% de pacientes com DGH (LEAL-CERRO *et al.*, 2005). Tanriverdi *et al.*, em 2006, em estudo de 52 pacientes adultos, 12 meses após TCE, utilizando o teste do GHRH+GHRP6 e valores ≤ 10 ng/mL, observaram DGH em 33% (TANRIVERDI *et al.*, 2006). Klose *et al.*, em 2007, em estudo de 104 pacientes adultos, 10 a 27 meses após o TCE, utilizando o ITT e o teste da arginina+GHRH e valores de pico para diagnóstico de DGH <5 e <16,5ng/ml, respectivamente, verificaram DGH em 16% (KLOSE *et al.*, 2007). Tanriverdi *et al.*, em 2008, em estudo de 30 adultos, utilizaram o teste do GHRH+GHRP-6 e o valor de pico <10ng/ml como critério diagnóstico de DGH (TANRIVERDI *et al.*, 2008c). Nos pacientes com pico de GH entre 10 e 20ng/ml realizaram teste do glucagon e usaram o valor de pico <10ng/ml para diagnóstico de DGH. Com esses critérios encontraram 43% de DGH no 1.º ano e 23% no 3.º ano. Van Der Eerden *et al.*, em 2010, em estudo de coorte retrospectivo de 107 adultos que sofreram TCE 3 a 30 meses antes, realizaram teste do GHRH+arginina e quando pico de GH (ng/ml) <3,5 era seguido de ITT. Não encontraram nenhum paciente com DGH. Esse resultado pode ser explicado pela exclusão dos pacientes elegíveis com distúrbio neuroendócrino prévio e uso exclusivo de critérios laboratoriais (VAN DER EERDEN *et al.*, 2010). Einaudi *et al.*, em 2006, em estudo de 48 crianças, utilizaram para diagnóstico de DGH, VC < percentil 25 e pico de GH <20ng/ml no teste do GHRH+arginina ou média de GH <3ng/ml obtida de medidas de 12 amostras coletadas a cada hora no período noturno. Observaram DGH em dois de 22 pacientes (9%) no grupo de avaliação retrospectiva, sendo um caso de deficiência isolada e outro múltipla. No grupo de avaliação prospectiva, encontraram um caso em 20 pacientes (5%), no 12.º mês (EINAUDI *et al.*, 2006). Niederland *et al.*, em 2007, em estudo de 26 crianças, utilizaram os testes da L-DOPA e ITT para avaliação do GH. Consideraram como

resposta inadequada de pico de GH $<21\mu\text{U/ml}$ para ambos os testes e observaram DGH em 42% dos pacientes com TCE. Entretanto não verificaram diferença significativa de estatura entre estes pacientes e os com pico de GH adequados (NIEDERLAND *et al.*, 2007). Poomthavorn *et al.*, em 2008, estudaram 54 pacientes de 117 crianças com TCE grave (Glasgow ≤ 8) atendidas na UTI em um período de 10 anos. Em 29 casos com dados sugestivos de DGH em questionário realizado previamente, selecionaram-se os pacientes com valores baixos de VC e de IGF-1 para avaliação do GH, com o teste do glucagon. Consideraram resposta adequada valores de pico de GH $\geq 10\text{mU/L}$. Em todos nos quais foi realizado o teste do glucagon, o pico do GH foi normal (POOMTHAVORN; MAIXNER; ZACHARIN, 2008b). Khadr *et al.*, em 2010, em 33 crianças, utilizaram o ITT para avaliação do GH e, se contraindicado, teste do glucagon. Valores de GH $>5\text{ng/mL}$ foram considerados normais. Encontraram sete (21%) com DGH (KHADR *et al.*, 2010). Kaulfers *et al.*, em 2010, avaliaram 31 crianças. Utilizaram valores de IGF-1 em cada consulta e consideraram baixo quando <-2 DP. No 6.º mês, determinaram a média dos valores de GH obtidos a cada 20 minutos, entre 22h e 04h, e naqueles com secreção noturna de GH diminuída era realizado, no 12.º mês, o teste da arginina com clonidina ou com GHRH. Observaram apenas um caso (5%) de DGH confirmada (pico de GH $6,4\text{ng/ml}$) no 12.º mês pós-TCE. Entretanto, a VC de 24 pacientes que completaram um ano de acompanhamento era $<5\text{cm/ano}$ em seis de dez pacientes pré-púberes. Cinco apresentavam puberdade incompleta: três com VC $<4\text{cm/ano}$; um com diagnóstico de DGH e tratamento com rhGH (KAULFERS *et al.*, 2010). A VC não foi valorizada para diagnóstico de DGH, diferentemente do presente estudo.

Kokshoorn *et al.*, em 2010, revisaram 14 trabalhos envolvendo 931 pacientes vítimas de TCE em relação ao valor dos diferentes testes de estímulo de GH e os respectivos valores de pico de GH (ng/ml) utilizados: GHRH-arginina: $<9,0$; ITT: <3 ; glucagon: 1 a 5; GHRH+GHRP-6: <10 ; ou combinações: glucagon seguido, quando necessário, de ITT ou GHRH+GHRP-6+glucagon. Com esses testes e respectivos critérios, encontraram taxas de frequências de DGH de 2 a 66%. Essa disparidade de frequência de DGH pode ser explicada pela diversidade de testes e valores de referência utilizados (KOKSHOORN *et al.*, 2010).

Em uma revisão crítica dos testes de estímulo para diagnóstico de DGH em crianças, Gandrud e Wilson, em 2004, concluíram que estes testes são pouco precisos para o diagnóstico de DGH e não são eficientes para predizer quem irá se beneficiar

com uso de rhGH. Valores baixos de IGF-1 antes do uso do rhGH têm maior correlação com a resposta ao tratamento (GANDRUD; WILSON, 2004).

Como visto, a maioria dos autores baseia-se apenas em dados laboratoriais para diagnóstico de DGH pós-TCE, tanto em adultos quanto em crianças. Pelos resultados do presente estudo, ficou evidenciado que se o diagnóstico fosse baseado somente em dados laboratoriais a prevalência de DGH seria falsamente maior. Além disso, os pacientes que se beneficiaram com o tratamento com rhGH não teriam sido identificados. A VC como parâmetro para suspeitação de DGH mostrou ser de grande valor. Contudo, como a DGH era incompleta em todos, o comprometimento de crescimento não foi precocemente percebido com o uso de gráfico de crescimento. Entretanto, o uso do escore Z de estatura mostrou de forma mais evidente a deficiência de crescimento nos pacientes com DGH, bem como identificou o uso irregular de rhGH.

Hiper-resposta do GH

Niederland *et al.*, em 2007, observaram em cinco (19%) de 26 crianças picos de GH entre 30 e 54 μ U/ml (12 a 22ng/ml), sem identificar a fisiopatologia deste achado (NIEDERLAND *et al.*, 2007). Neste estudo, foram encontrados seis (19%) pacientes com pico de GH >30ng/ml.

Os achados de hiper-resposta de GH nos testes de estímulos em alguns pacientes, de resposta diminuída em outros, porém sem alteração da VC, e de pacientes com DGH com resultados de pico de GH normais, sugerem que no tocante ao GH possa haver um distúrbio neurosecretório, o qual, em alguns casos, pode culminar com DGH.

Interessante comentar o paciente 32, com baixa estatura, hiper-resposta de GH, IGF-1 em nível não compatível com valor de GH e aumento do IGF-1 no teste de geração. Este paciente apresenta algumas semelhanças clínicas e laboratoriais com os dois pacientes descritos por Kowarski *et al.* (KOWARSKI *et al.*, 1978) e o paciente relatado por Abucham-Filho *et al.* (ABUCHAM-FILHO *et al.*, 1985).

IGF-1

Lieberman *et al.*, em 2001, estudaram 70 adultos que apresentaram TCE de um mês a 23 anos antes, verificaram em nove (19%) de 48 avaliados valores anormais de IGF-1. A média dos valores de IGF-1 dos pacientes que apresentaram

pico de GH ($\mu\text{g/L}$) <3 foi significativamente menor em relação ao com valores >3 (LIEBERMAN *et al.*, 2001). Agha *et al.*, em 2004, em 102 pacientes adultos, seis a 36 meses após o TCE, observaram 11 pacientes com dois testes de estímulo para GH alterados, dos quais apenas três tinham IGF-1 diminuído. Esse achado de IGF-1 baixo em DGH foi semelhante ao encontrado nos pacientes com DGH deste estudo (AGHA *et al.*, 2004a). Bondanelli *et al.*, em 2004, em estudo de 50 adultos com TCE ocorrido há mais de cinco anos, observaram valores de IGF-1 diminuídos com pico normal de GH no teste do GHRH associado a arginina em sete pacientes. Em oito pacientes com diagnóstico de DGH com base no teste de estímulo os valores de IGF-1 eram normais (BONDANELLI *et al.*, 2004). Essa dissociação entre valores alterados de IGF-1 e de pico de GH também foi observada no presente estudo. Aimaretti *et al.*, em 2004, em estudo prospectivo de 12 meses, de 100 pacientes adultos com TCE, observaram oito pacientes com IGF-1 baixo do percentil 25 (AIMARETTI *et al.*, 2004). Tanriverdi *et al.*, em 2006, avaliaram 52 adultos e observaram valores baixos de IGF-1 na admissão em dez de 49 pacientes (20%) e no 12.^o mês pós-TCE em quatro de 47 (9%) (TANRIVERDI *et al.*, 2006). Khadr *et al.*, em 2010, estudaram 33 crianças e encontraram valor de IGF-1 baixo em duas na evolução pós-TCE, contudo nenhum caso com alteração clínica significativa (KHADR *et al.*, 2010). Kaulfers *et al.*, em 2010, investigaram 31 crianças e não encontraram nenhum paciente com valor de IGF-1 <-2 DP (KAULFERS *et al.*, 2010). Nas publicações acima, os valores de IGF-1 baixos encontrados não foram devidamente correlacionados com os parâmetros auxológicos.

No presente estudo, valor de IGF-1 baixo ocorreu em oito pacientes (26%), sendo quatro do subgrupo B1 (36% deste subgrupo) e quatro (20%) do subgrupo B2. Dos quatro pacientes com DGH, somente um apresentava IGF-1 baixo. Embora o valor de IGF-1 baixo não tenha sido útil para identificação dos pacientes com DGH, ele serviu para a confirmação diagnóstica, pois os quatro pacientes com DGH apresentaram aumento de valores de IGF-1 durante o tratamento com rhGH.

Um outro achado deste estudo foi a frequência elevada de IGF-1 <-2 DP nos pacientes que desenvolveram HT central. Dos cinco pacientes com HT, três tinham valores de IGF-1 <-2 DP; em todos os cinco pacientes os valores de IGF-1 aumentaram significativamente durante o tratamento com L-T₄. Relato de aumento significativo de IGF-1 durante tratamento de HT foi feito por Soliman *et al.*, em 2008, em crianças com HT congênito, por Akin *et al.*, em 2009, em HT subclínico em adultos e por Schmid *et al.*, em 2006, em HT primário e central em adultos (SOLIMAN *et al.*, 2008;

AKIN *et al.*, 2009; SCHMID *et al.*, 2006). Este fato pode ser explicado pela diminuição de secreção de GH durante o HT (SOLIMAN *et al.*, 2008). No presente estudo, as dosagens de IGF-1 foram de maior valor para a identificação dos casos de HT do que dos de DGH. Este parâmetro foi também útil para confirmação diagnóstica do HT, visto que o teste terapêutico baseado na resposta clínica pode ser questionável, visto que os dados clínicos são muito subjetivos e a melhora poderia ser somente efeito placebo. O aumento de IGF-1 durante o tratamento substitutivo específico com L-T₄ foi decisivo para confirmação diagnóstica. Não encontramos relato deste achado em publicações de hipotireoidismo pós-TCE.

A análise estatística dos valores de IGF-1 entre os Subgrupos B1 e B2 mostrou diferença significativa ($p < 0,01$). Esta diferença já era presente no momento da internação, mostrando que o IGF-1 foi um parâmetro de valor preditivo para risco de desenvolvimento de DAH pós-TCE, porém mais evidente para hipotireoidismo do que para DGH.

5.3.3.2 PRL

Na admissão, valor de PRL aumentado pode ser parte da resposta ao estresse pós-TCE ou comprometimento do hipotálamo e (ou) da haste hipofisária em vigência de adeno-hipófise íntegra, e valor diminuído pode ser sinal de lesão adeno-hipofisária ou término do estado de estresse agudo (BONDANELLI *et al.*, 2008).

Agha *et al.*, em 2004, em 102 pacientes adultos, observaram HPRL em 11,7%, entre seis e 36 meses após o trauma (AGHA *et al.*, 2004a). Tanriverdi *et al.*, em 2006, em estudo de 52 adultos, constataram HPRL na admissão pós-TCE em 12% e um ano após o trauma em 8% (TANRIVERDI *et al.*, 2006). Khadr *et al.*, em 2010, em 33 crianças, estudadas de 1,4 a 7,8 anos após o trauma, observaram um caso com PRL baixa (KHADR *et al.*, 2010). Kaulfers *et al.*, em 2010, em 31 crianças estudadas, verificaram PRL $>20\text{ng/ml}$ em quatro no 3.º mês e em oito no 6.º mês de acompanhamento pós-TCE (KAULFERS *et al.*, 2010).

Neste estudo, valor elevado de PRL na admissão ocorreu em 13 de 30 pacientes (52%) do grupo B: três em dez (30%) no Subgrupo B1 e 10 em 20 (50%) no Subgrupo B2. Não obstante a frequência menor no Subgrupo B1 não ter apresentado

diferença significativa em relação à do B2, esse achado poderia estar relacionado a um possível comprometimento da integridade da adeno-hipófise, por isquemia pós-TCE, que pode evoluir para necrose como foi demonstrado em vários estudos (CEBALLOS, 1966; DANIEL; PRICHARD, 1975; HARPER *et al.*, 1986; SALEHI *et al.*, 2007; MAIYA *et al.*, 2008). Na alta, as frequências de PRL aumentada nos Subgrupos B1 e B2 foram iguais (40%). Valor elevado de PRL durante o seguimento foi observado em três pacientes do Subgrupo B2 e em nenhum do Subgrupo B1. Como salientado acima, diminuição do nível de PRL poderia ser um indicador de lesão da adeno-hipófise; contudo, neste estudo, este achado esteve presente apenas no Subgrupo B2, em dois pacientes na alta e em outros dois durante o acompanhamento. Em resumo, ausência de diferença entre os valores de PRL basais na admissão e alta e basais e pós-TRH nos 3.º e 12.º meses, entre os Subgrupos B1 e B2, mostrou que este parâmetro não contribuiu para o diagnóstico de DAH pós-TCE.

5.3.3.3 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide

T₄-T

Valores de T₄-T baixos foram observados somente em dois pacientes do Subgrupo B2 (pacientes 18 e 47); a paciente 18, que apresentou valores de T₄-T baixos na admissão e no 3.º mês (5,27 e 4,96 µg/dl respectivamente), pico de TSH no 3.º e 12.º meses de 37 e 46µUI/ml, respectivamente, e valores baixos de TBG durante todo o acompanhamento (de 7,2 a 12,6 µg/ml), teve diagnóstico de hipotireoidismo. O paciente 47 apresentou valor de T₄-T baixo somente no 12.º mês (6,6µg/dl) e picos de TSH pós-TRH no 3.º e 12.º meses de 23,6 e 14,8µUI/ml, respectivamente; teste terapêutico com L-T₄ não mostrou resposta clínica e laboratorial significativas. Caso fosse utilizado somente valor de T₄-T ter-se-iam dois casos de HT, entretanto um paciente tinha hipotireoidismo enquanto o outro apresentou alteração transitória de T₄-T sem qualquer significado clínico.

Os pacientes que desenvolveram HT não apresentaram valores de T₄-T baixos. A análise comparativa dos valores de T₄-T entre os Subgrupos B1 e B2 não mostrou diferença significativa.

Valor de T_4 -T no primeiro ano pós-TCE não foi parâmetro útil para identificação dos pacientes com HT pós-TCE.

Uma alternativa utilizada para interpretar os valores de T_4 -T foi calcular sua diminuição percentual durante o acompanhamento (Lania, Persani *et al.*, 2008). A comparação deste dado entre os Subgrupos B1 e B2 mostrou diferença significativa, com diminuição maior no Subgrupo B1. Quatro dos cinco pacientes com HT apresentaram diminuição de T_4 -T $\geq 30\%$. Esta forma de avaliar o valor de T_4 -T contribuiu para o diagnóstico de HT pós-TCE.

T_4 -L

Lieberman *et al.*, em 2001, em estudo transversal de 70 adultos, observaram valores de T_4 -L $< 9,7$ pmol/L em oito (11%) pacientes e TSH $< 0,79$ mUI/L em dois (LIEBERMAN *et al.*, 2001). Agha *et al.*, em 2004, em 102 pacientes adultos, seis a 36 meses após o TCE, utilizando valor de T_4 -L $< 0,5$ ng/dL como referência, observaram um caso de HT (AGHA *et al.*, 2004a). Aimaretti *et al.*, em 2004, em 100 pacientes adultos com TCE de leve a grave, utilizando valor de T_4 -L $< 0,8$ ng/dL com TSH normal ou baixo, encontraram cinco casos de HT (AIMARETTI *et al.*, 2004). Tanriverdi *et al.*, em 2006, avaliaram 52 adultos e encontraram três pacientes com T_4 -L $< 0,8$ ng/dL na admissão e no 12.^o mês (TANRIVERDI *et al.*, 2006). Klose *et al.*, em 2007, num estudo de 104 pacientes adultos, utilizando valores basais de T_4 -L e TSH, identificaram apenas dois casos de HT (KLOSE *et al.*, 2007). Tanriverdi *et al.*, em 2008, encontraram dois casos de HT no 12.^o mês num estudo envolvendo 30 indivíduos adultos e utilizando valores basais de T_3 -L e T_4 -L; nenhum caso foi observado no 3.^o ano de acompanhamento (TANRIVERDI *et al.*, 2008c). Einaudi *et al.*, em 2006, em avaliação prospectiva de 12 meses de 30 crianças, utilizando valores basais de T_4 -L, T_3 -L e TSH, na fase de internação, identificaram sete (23%) pacientes com síndrome do T_3 baixo transitória (valores de T_3 -L baixos e valores normais de T_4 -L, e TSH). Nenhum caso de HT foi verificado neste estudo (EINAUDI *et al.*, 2006). Niederland *et al.*, em 2007, investigaram 26 crianças vítimas de TCE e utilizaram valores basais de T_4 -L e T_3 -T e valores de TSH antes e após estímulo com TRH. Nenhum paciente apresentou valores de T_4 -L e T_3 -T baixos; entretanto, quando comparados os valores com os de um grupo controle de 21 crianças baixas, sem DGH, pareadas por idade, observaram valor significativamente menor em relação à média do grupo pós-TCE (NIEDERLAND *et al.*, 2007). Khadr *et al.*, em 2010, em 33 crianças, utilizando

valores basais de T_4 -L e TSH, não encontraram nenhum paciente com HT. Os dados da literatura mostram prevalência muito variável de HT pós-TCE, que pode ser explicada pela diversidade da metodologia utilizada, desenho dos estudos (transversais e longitudinais), duração de apenas um ano em sua maioria e com pouca ênfase nos aspectos clínicos (KHADR *et al.*, 2010).

Em trabalho de revisão de 14 publicações envolvendo 931 pacientes, Kokshoorn *et al.*, em 2010, analisaram os resultados dos testes empregados para diagnóstico de HT. Quando era utilizado somente T_4 -L basal, a prevalência foi de 0 a 19% e quando se associou TSH ela foi de 5 a 15%. Os valores de referência de pico do TSH pós-TRH foram muito variáveis (KOKSHOORN *et al.*, 2010).

No presente estudo, os valores de T_4 -L foram normais em todas as dosagens do primeiro ano de acompanhamento de todos os pacientes do Grupo B. Não houve diferença significativa dos valores de T_4 -L do 1.º ano e dos percentuais de diminuição durante o acompanhamento entre os Subgrupos B1 e B2. Entretanto, os valores de T_4 -L da admissão e alta foram significativamente maiores em relação aos valores do 3.º e 12.º meses em ambos os Subgrupos B1 e B2. Neste estudo, valor de T_4 -L isolado não contribuiu para o diagnóstico de HT; a dosagem de T_4 -L não foi um parâmetro útil para identificação dos três casos de hipotireoidismo pós-TCE no primeiro ano. O percentual de queda de T_4 -L foi >30% em dois casos de HT no primeiro ano pós-TCE (pacientes 31 e 26). Neste estudo, T_4 -T mostrou ser de maior valor que T_4 -L para o diagnóstico de HT pós-TCE em crianças e adolescentes.

TBG

Os valores de TBG não mostraram diferenças significativas entre os valores da admissão, alta, 3.º e 12.º meses e entre os Subgrupos B1 e B2, demonstrando que as alterações dos valores de T_4 -T não tinham relação com os valores de TBG.

A avaliação da TBG permitiu o diagnóstico de hipotirebenemia na paciente 18.

TSH

Kaulfers *et al.*, em 2010, avaliaram a função tireoidiana de 31 crianças com dosagens basais de T_4 -L e média dos valores de TSH obtidos a cada hora, em dois períodos do dia: 14h às 18h e 22h às 04h (valor de referência: TSH noturno >50% em relação ao diurno) no 6.º mês pós-TCE. Variação <50% entre valores médios diurno e noturno de TSH foi encontrada em 11 de 24 pacientes testados, porém

apenas um paciente iniciou tratamento de reposição com L-T₄, por apresentar sintomas de HT. Este paciente foi retestado no 12.º mês e continuava com HT. No 12.º mês, outro paciente apresentou alteração do ritmo circadiano do TSH e clínica de HT, sendo colocado em tratamento (KAULFERS *et al.*, 2010).

Lieberman *et al.*, em 2001, em estudo de 70 adultos, realizaram teste do TRH em 27 pacientes e em quatro (15%) o pico de TSH foi <5mUI/L (LIEBERMAN *et al.*, 2001). Niederland *et al.*, em 2007, estudaram 26 crianças e observaram resposta inapropriada do TSH ao TRH em 12%; entretanto, os valores basais e de pico de TSH pós-TRH não apresentaram diferenças entre os grupos pós-TCE e controle (NIEDERLAND *et al.*, 2007).

Westwood *et al.*, em 2000, avaliaram a utilidade do teste de TRH em 126 crianças com baixa estatura, de 1,8 a 17 anos de idade. Treze de 109 crianças avaliadas apresentaram hipotireoidismo e em apenas três (23%) a resposta do TSH estava alterada. Segundo esses autores o teste do TRH contribuiu muito pouco para o diagnóstico de HT pós-TCE em relação aos valores basais baixos de TSH (<2mUI/L) (WESTWOOD *et al.*, 2000).

Neste estudo, os valores de pico de TSH pós-TRH mostraram diferença significativa entre os Subgrupos B1 e B2 no 3.º e 12.º meses. Entretanto, a avaliação isolada do resultado em cada teste não permitiu a identificação dos pacientes com hipotireoidismo utilizando os critérios habituais como: valor de pico, valor de variação entre o mínimo e máximo e aumento em número de vezes em relação ao valor basal.

Os dados deste estudo mostram que o teste do TRH foi de pouco valor para identificação dos pacientes com HT pós-TCE.

Valor de pico de TSH >25mU/L ocorreu em cinco pacientes; quatro do Subgrupo B2 e um do Subgrupo B1; entretanto, nenhum acompanhado de alteração dos níveis de T₄-T e T₄-L. Estes achados sugerem que o TCE pode causar disfunção neurosecretória de TSH sem obrigatoriamente afetar a função tireoidiana, pois nenhum dos cinco pacientes desenvolveu hiper ou hipotireoidismo. Em dois destes cinco pacientes também foi observada hiper-resposta de GH, reforçando a hipótese de disfunção neurosecretória hipotalâmico-hipofisária.

5.3.3.4 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

Dez pacientes apresentaram valores baixos de cortisol e ACTH na admissão, porém apenas um paciente apresentou manifestações clínicas de IA. Mensuração desses hormônios para triagem de IA, na admissão, mostrou elevada frequência de casos falso-positivos e, conseqüentemente, baixa especificidade. No acompanhamento dos dez pacientes com níveis baixos de cortisol e ACTH na admissão um segundo paciente desenvolveu IA, demonstrando que esta abordagem foi de pouca valia. Dois pacientes que apresentaram valores normais de cortisol e ACTH na admissão, desenvolveram IA no seguimento. Estes achados demonstram que a dosagem de rotina destes dois hormônios na admissão tem baixa utilidade para identificação de IA.

Os valores de pico de cortisol, nos ITTs nos 3.^o e 12.^o meses, foram significativamente diferentes entre os Subgrupos B1 e B2.

Nos quatro pacientes com diagnóstico de IA realizou-se teste do CRH: em três o pico de cortisol ($\mu\text{g/dl}$) foi <18 e em um $18,4$; em todos os quatro, os picos de ACTH foram $<45\text{pg/ml}$. A prevalência de IA, baseada em dois ITTs e teste do CRH alterados, foi de 13%.

Agha *et al.*, em 2004, em 102 pacientes adultos, seis a 36 meses após o TCE, utilizando teste do glucagon e ITT ou teste do ACTH Synacthen® e valor de pico de cortisol $<18\mu\text{g/dl}$, encontraram 12,7% de casos de IA (AGHA *et al.*, 2004a).

Lieberman *et al.*, em 2001, em estudo de 70 adultos, utilizando valores basais de cortisol $<7\mu\text{g/dL}$, encontraram alteração em 32 pacientes, mas apenas cinco apresentaram pico de cortisol $<18\mu\text{g/dL}$ no teste do ACTH (LIEBERMAN *et al.*, 2001). Aimaretti *et al.*, em 2004, em 100 pacientes adultos com TCE de leve a grave, baseados em dosagem basal de cortisol sérico $<8\mu\text{g/dL}$ e cortisol livre urinário de 24 horas $<30\mu\text{g}$, diagnosticaram IA em 8% dos pacientes (AIMARETTI *et al.*, 2004). Tanriverdi *et al.*, em 2006, em estudo de 52 adultos, utilizando valores basais de cortisol ($\mu\text{g/dl}$) <7 e pico de cortisol pós-ACTH <20 , observaram IA em 19% (TANRIVERDI *et al.*, 2006). Klose e cols., em 2007, em estudo de 104 pacientes adultos, utilizando pico de cortisol ($\mu\text{g/dl}$) <18 no ITT e no teste do ACTH, observaram IA em 5% (KLOSE *et al.*, 2007). Einaudi *et al.*, em 2006, em estudo prospectivo de 20 crianças, naquela com cortisol e (ou) ACTH baixos ou com manifestações sugestivas de IA, realizaram teste do glucagon, considerando valores $<18\mu\text{g/ml}$ como diagnóstico

de IA. Verificaram um paciente com IA, no acompanhamento de 12 meses. Não houve caso de IA na avaliação retrospectiva de 22 crianças (EINAUDI *et al.*, 2006). Niederland *et al.*, em 2007, em estudo de 26 crianças, avaliaram o valor basal de cortisol e o pico do cortisol no ITT. Registraram valores basais de cortisol baixo em 34%, e os valores de cortisol no ITT foram significativamente menores nos pacientes pós-TCE em relação ao grupo controle (NIEDERLAND *et al.*, 2007). Tanriverdi *et al.*, em 2008, em avaliação de 30 adultos, utilizando valor de cortisol basal $<7\mu\text{g/dl}$ associado a pico de cortisol $<20\mu\text{g/dl}$ no teste do ACTH, encontraram 20% de IA no 12.º mês pós-TCE e 7% no 3.º ano. Cinco pacientes, com IA no 12.º mês, apresentaram recuperação e um caso novo foi diagnosticado no 3.º ano (TANRIVERDI *et al.*, 2008c). Khard *et al.*, em 2010, em 33 crianças, avaliaram função adrenal com dosagens de cortisol no ITT ou teste do glucagon. Valores de cortisol $>20\mu\text{g/dl}$ (<10 anos de IC) ou $>17\mu\text{g/dl}$ (>10 anos de IC) foram considerados normais. Observaram dois com valores basais de cortisol baixos e oito com pico de cortisol baixo, sendo que em cinco a alteração era discreta (KHADR *et al.*, 2010). Kaulfers *et al.*, em 2010, avaliaram a função adrenal em 31 crianças com dosagens basal de cortisol (VR $>5\mu\text{g/dl}$) e teste do ACTH (VR pico de cortisol $>16\mu\text{g/dl}$) quando necessário. Um paciente apresentou cortisol basal baixo no 6.º e 12.º meses, com pico de cortisol pós-ACTH normal nos dois momentos (KAULFERS *et al.*, 2010).

Em trabalho de revisão de 14 publicações, envolvendo 931 pacientes, Kokshoorn *et al.*, em 2010, analisaram testes para diagnóstico de IA. Foram utilizados valores de cortisol basais em jejum (<8 a 16nmol/L) e entre 16h e 20h (VR 2,3 a $12,3\text{nmol/L}$), teste de ACTH em jejum, ITT (VR pico >18 ou 20nmol/L), teste do ACTH, teste do glucagon e teste do CRH. A prevalência variou de 0 a 60%, explicada pela diversidade de testes e valores de interpretação (KOKSHOORN *et al.*, 2010).

O ITT foi um teste útil para avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

A IA pós-TCE foi assintomática na metade dos pacientes e nos que apresentaram manifestações clínicas, ela ocorreu de forma transitória. Entretanto, a IA pode ser uma complicação presente na fase aguda e levar a um aumento a morbidade e mortalidade do TCE, e, na evolução, em situações de estresse, pode ocorrer IA e agravo do quadro clínico.

5.3.4 Estratégia clínica vs laboratorial para diagnóstico de DAH

A avaliação de triagem laboratorial realizada de rotina nos 3.^o e 12.^o meses, neste estudo, foi baseada em dados de várias publicações e recomendação em consensos (GHIGO *et al.*, 2005; CASANUEVA *et al.*, 2006). Contudo não foi uma estratégia efetiva para diagnóstico de DAH pós-TCE.

Utilizou-se o ITT como teste de triagem por ser considerado o padrão ouro para diagnóstico de IA central e por ser um teste de valia para diagnóstico de DGH.

Nos pacientes com DGH a VC era menor que o percentil 25 e normalizou durante o tratamento com rhGH; da mesma forma, o valor do IGF-1 em cada paciente com DGH aumentou durante o uso do GH. Esta combinação de dados mostrou ser mais útil para o diagnóstico de DGH do que os valores de pico de GH nos testes de estímulo. A propósito, cinco pacientes, com pico de GH baixo no ITT nos 3.^o e 12.^o meses, apresentavam VC normal (falsos positivos), enquanto de três pacientes com VC baixa no primeiro ano e com diagnóstico de DGH, dois apresentaram pico de GH baixo somente no ITT do 3.^o mês e um com os dois testes normais no primeiro ano.

O diagnóstico de HT pós-TCE foi mais difícil porque o quadro clínico era elusivo, o teste do TRH era pouco discriminativo e os valores basais de T_4 -T e T_4 -L não atingiam valores menores que a referência para a idade. Em certa medida, a diminuição relativa do valor de T- T_4 e T_4 -L ao longo do acompanhamento e a resposta clínica ao tratamento com L- T_4 foram úteis para o diagnóstico, embora a resposta terapêutica clínica pudesse ser confundida com um efeito placebo. O aumento do valor de IGF-1 durante o uso de L- T_4 foi, a nosso ver, um achado inesperado e um elemento importante para a confirmação do diagnóstico de HT pós-TCE.

Diferentemente da DGH e do HT, o diagnóstico de IA assentou-se principalmente nos achados laboratoriais, primeiro pelo risco de morte e segundo devido ao fato de que as manifestações clínicas ocorrem habitualmente em situações de estresse. Contudo, em dois pacientes as manifestações clínicas e sua melhora com uso de glicocorticoide foram importantes para a confirmação diagnóstica.

5.3.5 Anticorpos APA e AHA

A pesquisa de APA, no acompanhamento, mostrou uma prevalência de positividade significativamente maior ($p < 0,01$) nos pacientes do Subgrupo B1, evidenciando ser um exame importante para identificar aqueles com DAH pós-TCE.

Títulos acima de 1:16 ocorreram em oito dos 11 pacientes do Subgrupo B1 (73%) e em nenhum dos pacientes do subgrupo B2, sugerindo que este valor de corte aumentou a especificidade do exame.

APA negativo no Subgrupo B1 ocorreu em apenas um paciente (paciente 15). Entretanto, ele apresentou AHA positivo, na titulação de 1:64, no 36.^o mês; as determinações de APA e AHA não foram efetuadas na admissão e aos 12 e 24 meses por falta de material. Ele apresentou DGH com início já no primeiro ano de acompanhamento. Possivelmente, a DGH foi devida à lesão traumática direta pelo TCE.

A pesquisa de AHA não mostrou diferença significativa entre os Subgrupos B1 e B2, na admissão e na evolução. Entretanto, valores $> 1:16$ ocorreram em três dos 11 (27%) pacientes do Subgrupo B1 e em nenhum do Subgrupo B2.

Concomitância de APA e AHA positivos ocorreu no paciente 41 do Subgrupo B2 e nos pacientes 26 (HT) e 36 (DGH) do Subgrupo B1. A paciente 41 abandonou o acompanhamento após um ano; apresentou picos baixos de GH nos ITTs, porém com VC normal.

Estes dados indicam que a pesquisa de AHA mostrou-se de pouco valor para identificação de DAH pós-TCE. Entretanto, a elevada frequência de APA positivo e a baixa frequência de AHA positivo sugerem que a DAH está mais relacionada à lesão da adeno-hipófise do que a alterações hipotalâmicas.

Neste estudo, a pesquisa de APA mostrou ser um parâmetro mais robusto para suspeição de DAH pós-TCE do que avaliações hormonais de triagem com ITT e teste do TRH. A exceção foi o uso do ITT para diagnóstico de IA.

A utilização da pesquisa de APA e AHA foi um parâmetro útil, pois sugere a hipótese de hipofisite autoimune como um dos mecanismos patogênicos tardios da DAH pós-TCE tardia.

Casos de DGH pós-TCE de início tardio com redução moderada da VC podem ter atraso no diagnóstico, induzindo a uma não correlação entre o TCE (causa) e DGH (efeito); muitas vezes estes pacientes são diagnosticados como DGH

idiopática. Por isso, a pesquisa de APA pode ser um recurso diagnóstico importante para estes casos. Nesse sentido, pesquisas têm demonstrado que muitos casos de DGH considerados idiopáticas apresentam APA positivo, sugerindo hipofisite autoimune como fator etiopatogênico (DE BELLIS *et al.*, 2003; DE BELLIS *et al.*, 2006; DE BELLIS *et al.*, 2011a; DE BELLIS *et al.*, 2011b).

Entretanto, seis pacientes apresentaram hiper-resposta de GH, sem elevação concomitante de IGF-1 com anticorpos positivos em cinco (três APA e dois AHA); dois pertenciam ao Subgrupo B1 (um com HT+IA e outro com HT) e quatro ao B2. Destes quatro pacientes, dois (pacientes 32 e 38) apresentaram teste de geração de IGF-1 positivo e, como já tinham atingido a estatura final, não foi possível excluir distúrbio de crescimento. Hipoteticamente, os pacientes 32 e 38 poderiam estar produzindo GH com atividade biológica diminuída. Disfunção neurosecretória relacionada aos anticorpos ou ao TCE propriamente dito poderia ser um outro mecanismo para explicar estes achados.

Hiper-resposta do TSH ao TRH ocorreu em cinco pacientes; em dois com AHA positivo e os demais com APA e AHA negativos. Todos apresentaram valores de T_4 -T e T_4 -L normais e anticorpos ATPO negativos. Este achado sugere, a exemplo do verificado com o GH, ser uma forma de disfunção neuroendócrina pós-TCE sem repercussão clínica.

Por outro lado, têm sido descritos alguns casos de puberdade precoce central pós-TCE (KAULFERS *et al.*, 2010), sem avaliação de APA e AHA, que reforçariam a hipótese de disfunção neurosecretória em nível de gonadotrofinas.

Embora o diagnóstico de hipofisite autoimune nos pacientes com DAH pós-TCE não influencie o tratamento da DAH, seu reconhecimento permite que hipofisite com outras manifestações, como hipertensão endocraniana e alterações visuais, possam ser suspeitadas e diagnosticadas (CATUREGLI *et al.*, 2005; KALRA, RIEL-ROMERO; GONZALEZ-TOLEDO, 2011).

Alguns autores propuseram o transplante de células tronco embrionárias com nanopartículas de óxido de ferro, injetadas via transfenoidal, na fossa pituitária, como um tratamento definitivo da DAH pós-TCE (ZENG; LIU, 2011). Como foi demonstrado neste estudo, hipofisite autoimune pós-TCE ocorreu em vários pacientes. Essa hipótese terapêutica deve ser repensada, visto que a presença de hipofisite autoimune pode influenciar negativamente no resultado esperado com este tipo de tratamento.

5.4 PROPOSTA DE ESTRATÉGIA PARA DIAGNÓSTICO DE DAH PÓS-TCE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Todas as crianças e adolescentes devem ser avaliados quanto à possibilidade de DAH pós-TCE, mesmo as com TCE leve sem necessidade de internação (TANRIVERDI; UNLUHIZARCI; KELESTIMUR, 2010).

No presente estudo, ficou evidente que a triagem, realizada de rotina durante o primeiro ano após o trauma, para diagnóstico de DGH e HT pós-TCE, pelo uso do ITT combinado com o teste do TRH, mostrou ter pouca valia. Parâmetros clínicos e antropométricos foram mais robustos, embora nos pacientes com puberdade completa a antropometria perca seu valor. O uso de parâmetros clínicos para diagnóstico de IA é insuficiente, pois a clínica pode ser intermitente, com manifestação geralmente em situação de estresse (infecção, trauma, cirurgia, etc.), com sintomas e sinais confundíveis com o evento ou doença desencadeantes.

Para diagnóstico de DGH, a avaliação do crescimento foi fundamental. O escore Z de estatura e o percentil da VC foram mais eficazes do que apenas o uso do gráfico de crescimento. Enquanto os testes de estímulo para GH foram pouco sensíveis e inespecíficos, os valores de IGF-1 antes e durante o tratamento com rhGH foram úteis para confirmação diagnóstica. Com base nestes dados, testes de estímulos devem ser realizados somente quando a VC for menor que o percentil 25 em período ≥ 6 meses. Teste terapêutico com rhGH está indicado quando a VC persistir menor que o percentil 25 por, no mínimo, 12 meses, mesmo que o pico de GH nos testes de estímulo seja normal.

Para diagnóstico de HT, os valores basais de T_4 -T e T_4 -L e valor de pico de TSH no teste do TRH, realizados de rotina no primeiro ano pós-TCE, não foram nem sensíveis nem específicos. A maioria dos pacientes que desenvolveu HT apresentou manifestações clínicas associadas a uma redução dos níveis plasmáticos dos hormônios tireoidianos, porém sem atingir valores anormais e que aumentaram durante a reposição com L- T_4 . Contudo, em várias situações, os dados clínicos eram essencialmente subjetivos e a resposta à terapêutica com L- T_4 poderia ser atribuída a um possível efeito placebo; porém, o achado de valor baixo de IGF-1 e sua elevação durante o uso de L- T_4 contribuíram para confirmação do diagnóstico de HT (SCHMID *et al.*, 2006; SOLIMAN *et al.*, 2008; AKIN *et al.*, 2009). Destarte, crianças e adolescentes

que sofrerem TCE devem ter uma monitorização cuidadosa do crescimento e ser avaliadas periodicamente quanto ao aparecimento de manifestações clínicas compatíveis com HT. Valores normais de T_4 -T e T_4 -L não excluem o diagnóstico; redução $\geq 30\%$ em relação aos valores de admissão é um dado diagnóstico importante, o qual, associado ao quadro clínico e valor baixo de IGF-1, impõe teste terapêutico com L- T_4 . Por isso, dosagens periódicas de T_4 -T, T_4 -L e IGF-1 são indicadas na internação e no acompanhamento.

O diagnóstico de IA fundamentou-se em parâmetros laboratoriais. Dosagem isolada de cortisol é útil na fase aguda do trauma (TANRIVERDI *et al.*, 2010), em intercorrências e na presença de manifestações clínicas (síncope, hipotensão resistente a agentes vasopressores e progressão clínica lenta e inexplicável) e (ou) laboratoriais sugestivas (hipoglicemia e hiponatremia) (HANNON; SHERLOCK; THOMPSON, 2011). Contudo ela não é suficiente entre estas situações, sendo necessária a avaliação da reserva de ACTH. O ITT é considerado o padrão ouro para avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, porém está contraindicado quando o paciente tem antecedentes de convulsão ou sequela neurológica grave. Nestes casos poderá ser usado o teste do glucagon. Com base nos dados deste estudo é recomendável dosar o cortisol na admissão em todos os indivíduos e, após, nas situações de estresse (traumas, infecções, cirurgias e queimaduras) bem como na presença de manifestações clínicas e (ou) laboratoriais sugestivas da IA.

Embora não tenha sido avaliado o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas neste estudo, a recomendação é observar alterações na cronologia dos caracteres sexuais secundários (precocidade ou atraso) ou modificações nos caracteres já presentes ou sinais e sintomas como amenorréia, redução de pilificação em região androgênio dependente, diminuição da libido e impotência.

Alterações da secreção do hormônio antidiurético (HAD) podem ser percebidas por mudança de padrão da ingesta de água e diurese no caso de DI ou de osmolaridade sérica diminuída e urinária aumentada associadas com hiponatremia no caso de secreção inapropriada de HAD e fator natriurético cerebral que deverão ser investigadas principalmente na fase aguda pós-trauma.

Anticorpos anti-hipófise foram detectados em quase todos os pacientes com DAH deste estudo. Novos estudos são necessários para confirmação deste achado; em se confirmando este achado ele poderá ser utilizado como um indicador de risco para DAH no acompanhamento de crianças e adolescentes com TCE.

Crianças e adolescentes vítimas de TCE devem ter uma monitorização cuidadosa do crescimento, por no mínimo três anos (TANRIVERDI *et al.*, 2010).

QUADRO 6 - PROPOSTA DE ESTRATÉGIA PARA DIAGNÓSTICO DE DAH EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES VÍTIMAS DE TCE

TEMPO	AVALIAÇÃO		
	Auxológica	Clínica	Laboratorial
Internação			
Admissão		Sim	Cortisol, IGF-1, T ₄ -T e T ₄ -L
Alta		Sim	IGF-1 e APA
Acompanhamento			
1.º mês	Sim	Sim	
Cada 6 meses	Sim	Sim	IGF-1, T ₄ -T e T ₄ -L
Cada 12 meses	Sim	Sim	APA

NOTA: Quando na suspeita clínica de IA, VC <25.º percentil por ≥6 meses e (ou) APA positivo, realizar ITT.
 Em todos os pacientes com VC <25.º percentil por ≥6 meses, devem ser excluídas doenças crônicas e síndromes genéticas antes da investigação de doença endócrina.
 Quando na suspeita clínica de HT e (ou) VC <25.º percentil por ≥12 meses, sugere-se teste terapêutico específico e avaliação da resposta clínica e laboratorial (IGF-1, T₄-T e T₄-L).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Achados que necessitam de avaliação mais detalhada:

- 1) Acidentes com bicicleta ou motocicleta e queda apresentaram uma tendência de maior risco para desenvolvimento de DAH.
- 2) Não foram observadas alterações clínicas quanto à puberdade durante o acompanhamento dos pacientes, porém isto não permite afirmar que alterações do eixo hipotálamo-hipófise-gônada não possam ocorrer.

Limitações e dificuldades identificadas neste estudo:

- 1) Não foram estudadas crianças e adolescentes com TCE leve sem necessidade de internação ou com TCE repetitivo relacionados a esportes.
- 2) Na coorte estudada, foram incluídos poucos casos de pacientes com TCE grave.
- 3) Embora o tempo de acompanhamento deste estudo já tenha sido longo em relação aos trabalhos da literatura, há necessidade, ainda, de ampliação do acompanhamento desta coorte para conhecimento mais amplo da história natural das DAH pós-TCE em crianças e adolescentes.
- 4) Não foram realizados exames de imagem da hipófise durante o acompanhamento.
- 5) Apesar da insistência dos pesquisadores, a aderência ao tratamento de reposição hormonal foi irregular, devido a aspectos culturais e socioeconômicos.

7 CONCLUSÕES

1. DAH pós-TCE é frequente em crianças e adolescentes, sendo deficiência isolada a forma de apresentação mais comum.
2. HT, DGH e IA ocorrem em frequências semelhantes em crianças e adolescentes com DAH pós-TCE.
3. Aparecimento precoce ou tardio da DAH pós-TCE ocorrem com frequência semelhante em todas as formas.
4. A frequência da DAH pós-TCE não depende do grau de comprometimento neurológico na admissão hospitalar.
5. Trauma com deslocamento anteroposterior do encéfalo, sexo masculino, perda de consciência no momento do trauma, IGF-1 baixo e APA positivo parecem ser fatores de risco para desenvolvimento de DAH pós-TCE.
6. A hipofisite autoimune parece ser um mecanismo etiopatogênico de DAH pós-TCE de aparecimento tardio.
7. Dosagem de IGF-1 parece ser útil para o diagnóstico de HT pós-TCE.
8. Dados clínicos são de maior valor para o diagnóstico de DAH pós-TCE do que as dosagens hormonais de triagem.
9. Todas as crianças internadas por TCE devem ser rastreadas clinicamente, durante vários anos, para diagnóstico de DAH.

REFERÊNCIAS

ABUCHAM-FILHO, J. Z.; CZEPIELEWSKI, M. A.; RIBEIRO, S. R.; JABER, H. E.; LENGUEL, A. M.; CHACRA, A. R.; VIEIRA, J. G. Abnormal growth hormone and dwarfism. **N Engl J Med**, v.313, n.4, p. 268-269, Jul 1985.

ACERINI, C. L.; TASKER, R. C. Traumatic brain injury induced hypothalamic-pituitary dysfunction: a paediatric perspective. **Pituitary**, v.10, n.4, p.373-380, Dec 2007.

ACERINI, C. L.; TASKER, R. C.; BELLONE, S.; BONA, G.; THOMPSON, C. J.; SAVAGE, M. O. Hypopituitarism in childhood and adolescence following traumatic brain injury: the case for prospective endocrine investigation. **Eur J Endocrinol**, v.155, n.5, p.663-669, 2006.

AGHA, A.; ROGERS, B.; SHERLOCK, M.; O'KELLY, P.; TORMEY, W.; PHILLIPS, J.; THOMPSON, C. J. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, n.10, p.4929-4936, Oct 2004a.

AGHA, A.; THORNTON, E.; O'KELLY, P.; TORMEY, W.; PHILLIPS, J.; THOMPSON, C. J. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, n.12, p.5987-5992, Dec 2004b.

AIMARETTI, G.; AMBROSIO, M. R.; DI SOMMA, C.; FUSCO, A.; CANNAVÒ, S.; GASPERI, M.; SCARONI, C.; DE MARINIS, L.; BENVENGA, S.; DEGLI UBERTI, E. C.; LOMBARDI, G.; MANTERO, F.; MARTINO, E.; GIORDANO, G.; GHIGO, E. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.61, n.3, p.320-326, Sep 2004.

AIMARETTI, G.; AMBROSIO, M. R.; DI SOMMA, C.; GASPERI, M.; CANNAVÒ, S.; SCARONI, C.; FUSCO, A.; DEL MONTE, P.; DE MENIS, E.; FAUSTINI-FUSTINI, M.; GRIMALDI, F.; LOGOLUSO, F.; RAZZORE, P.; ROVERE, S.; BENVENGA, S.; DEGLI UBERTI, E. C.; DE MARINIS, L.; LOMBARDI, G.; MANTERO, F.; MARTINO, E.; GIORDANO, G.; GHIGO, E. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, n.11, p.6085-6092, 2005.

AKIN, F.; YAYLALI, G. F.; TURGUT, S.; KAPTANOGLU, B. Growth hormone/insulin-like growth factor axis in patients with subclinical thyroid dysfunction. **Growth Horm IGF Res**, v.19, n.3, p.252-255, Jun 2009.

ALTMAN, R.; PRUZANSKI, W. Post-traumatic hypopituitarism. Anterior pituitary insufficiency following skull fracture. **Ann Intern Med**, v.55, p.149-154, Jul 1961.

ANDRADE, A. F.; PAIVA, W. S.; AMORIM, R. L.; FIGUEIREDO, E. G.; RUSAFANETO, E.; TEIXEIRA, M. J. [The pathophysiological mechanisms following traumatic brain injury]. **Rev Assoc Med Bras**, v.55, n.1, p.75-81, Jan 2009-Feb 2009.

BARBEAU, C.; JOURET, B.; GALLEGOS, D.; SEVELY, A.; MANELFE, C.; OLIVER, I.; PIENKOWSKI, C.; TAUBER, M. T.; ROCHICCIOLI, P. [Pituitary stalk transection syndrome]. **Arch Pediatr**, v.5, n.3, p.274-279, Mar 1998.

BARGER, S. W.; MATTSON, M. P. Isoform-specific modulation by apolipoprotein E of the activities of secreted beta-amyloid precursor protein. **J Neurochem**, v.69, n.1, p.60-67, Jul 1997.

BAVISETTY, S.; BAVISETTY, S.; MCARTHUR, D. L.; DUSICK, J. R.; WANG, C.; COHAN, P.; BOSCARDIN, W. J.; SWERDLOFF, R.; LEVIN, H.; CHANG, D. J.; MUIZELAAR, J. P.; KELLY, D. F. Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: risk assessment and relationship to outcome. **Neurosurgery**, v.62, n.5, p.1080-1093; discussion 1093-4, May 2008.

BEHAN, L. A.; PHILLIPS, J.; THOMPSON, C. J.; AGHA, A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.79, n.7, p.753-759, Jul 2008.

BENVENGA, S.; CAMPENNÍ, A.; RUGGERI, R. M.; TRIMARCHI, F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, n.4, p.1353-1361, Apr 2000.

BONDANELLI, M.; DE MARINIS, L.; AMBROSIO, M. R.; MONESI, M.; VALLE, D.; ZATELLI, M. C.; FUSCO, A.; BIANCHI, A.; FARNETI, M.; DEGLI UBERTI, E. C. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. **J Neurotrauma**, v.21, n.6, p.685-696, Jun 2004.

BONDANELLI, M.; ZATELLI, M. C.; AMBROSIO, M. R.; DEGLI UBERTI, E. C. Systemic illness. **Pituitary**, v.11, n.2, p.187-207, 2008.

BRUNS, J.; HAUSER, W. A. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. **Epilepsia**, v.44 Suppl 10, p.2-10, 2003.

CASANUEVA, F. F.; GHIGO, E.; POLAK, M.; SAVAGE, M. O. The importance of investigation of pituitary function in children and adolescents following traumatic brain injury. **J Endocrinol Invest**, v.29, n.8, p.764-766, Sep 2006.

CATUREGLI, P.; NEWSCHAFER, C.; OLIVI, A.; POMPER, M. G.; BURGER, P. C.; ROSE, N. R. Autoimmune hypophysitis. **Endocr Rev**, v.26, n.5, p.599-614, Aug 2005.

CDC. How many people have TBI? **Traumatic Brain Injury**, Disponível em: <[http://www.cdc.gov/traumatic brain injury/statistic.html](http://www.cdc.gov/traumatic%20brain%20injury/statistic.html)>. Acesso em: 27 ago. 2011a.

CDC. What are the Leading Cause of TBI? **Traumatic Brain Injury**. Disponível em: <[http://www.cdc.gov/traumatic brain injury/causes.html](http://www.cdc.gov/traumatic%20brain%20injury/causes.html)>. Acesso em: 27 ago. 2011b.

CEBALLOS, R. Pituitary changes in head trauma (analysis of 102 consecutive cases of head injury). **Ala J Med Sci**, v.3, n.2, p.185-198, Apr 1966.

CHROUSOS, G. P.; SCHUERMEYER, T. H.; DOPPMAN, J.; OLDFIELD, E. H.; SCHULTE, H. M.; GOLD, P. W.; LORIAUX, D. L. NIH conference. Clinical applications of corticotropin-releasing factor. **Ann Intern Med**, v.102, n.3, p.344-358, Mar 1985.

CYRAN, E. Hypophysenschädigung durch Schadelbasisfraktur. **Dtsch Med Wschr**, v.44, p.1261, 1918.

DANIEL, P. M.; PRICHARD, M. M. Studies of the hypothalamus and the pituitary gland with special reference to the effects of transection of the pituitary stalk. **Acta Endocrinol Suppl (Copenh)**, v.201, p.1-216, 1975.

DE BELLIS, A.; BIZZARRO, A.; CONTE, M.; PERRINO, S.; CORONELLA, C.; SOLIMENO, S.; SINISI, A. M.; STILE, L. A.; PISANO, G.; BELLASTELLA, A. Antipituitary antibodies in adults with apparently idiopathic growth hormone deficiency and in adults with autoimmune endocrine diseases. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, n.2, p.650-654, Feb 2003.

DE BELLIS, A.; KELESTIMUR, F.; SINISI, A. A.; RUOCCO, G.; TIRELLI, G.; BATTAGLIA, M.; BELLASTELLA, G.; CONZO, G.; TANRIVERDI, F.; UNLUHIZARCI, K.; BIZZARRO, A.; BELLASTELLA, A. Anti-hypothalamus and anti-pituitary antibodies may contribute to perpetuate the hypopituitarism in patients with Sheehan's syndrome. **Eur J Endocrinol**, v.158, n.2, p.147-152, Feb 2008.

DE BELLIS, A.; PANE, E.; BELLASTELLA, G.; SINISI, A. A.; COLELLA, C.; GIORDANO, R.; GIAVOLI, C.; LANIA, A.; AMBROSIO, M. R.; DI SOMMA, C.; ZATELLI, M. C.; ARVAT, E.; COLAO, A.; BIZZARRO, A.; BELLASTELLA, A.; ITALIAN AUTOIMMUNE HYPOPHYSITIS NETWORK STUDY. Detection of anti-pituitary and anti-hypothalamus antibodies to investigate the role of pituitary or hypothalamic autoimmunity in patients with selective idiopathic hypopituitarism. **Clin Endocrinol (Oxf)**, Mar 2011a.

DE BELLIS, A.; PANE, E.; BELLASTELLA, G.; SINISI, A. A.; COLELLA, C.; GIORDANO, R.; GIAVOLI, C.; LANIA, A.; AMBROSIO, M. R.; DI SOMMA, C.; ZATELLI, M. C.; ARVAT, E.; COLAO, A.; BIZZARRO, A.; BELLASTELLA, A.; ITALIAN AUTOIMMUNE HYPOPHYSITIS NETWORK STUDY. Detection of antipituitary and antihypothalamus antibodies to investigate the role of pituitary or hypothalamic autoimmunity in patients with selective idiopathic hypopituitarism. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.75, n.3, p.361-366, Sep 2011b.

DE BELLIS, A.; SALERNO, M.; CONTE, M.; CORONELLA, C.; TIRELLI, G.; BATTAGLIA, M.; ESPOSITO, V.; RUOCCO, G.; BELLASTELLA, G.; BIZZARRO, A.; BELLASTELLA, A. Antipituitary antibodies recognizing growth hormone (GH)-producing cells in children with idiopathic GH deficiency and in children with idiopathic short stature. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, n.7, p.2484-2489, Jul 2006.

DECHERNEY, G. S.; DEBOLD, C. R.; JACKSON, R. V.; SHELDON JR., W. R.; ISLAND, D. P.; ORTH, D. N. Diurnal variation in the response of plasma adrenocorticotropin and cortisol to intravenous ovine corticotropin-releasing hormone. **J Clin Endocrinol Metab**, v.61, n.2, p.273-279, Aug 1985.

DOI, S. A.; ISSAC, D.; ABALKHAIL, S.; AL-QUDHAIBY, M. M.; HAFEZ, M. F.; AL-SHOUMER, K. A. TRH stimulation when basal TSH is within the normal range: is there "sub-biochemical" hypothyroidism? **Clin Med Res**, v.5, n.3, p.145-148, Oct 2007.

EDWARDS, O. M.; CLARK, J. D. Post-traumatic hypopituitarism. Six cases and a review of the literature. **Medicine (Baltimore)**, v.65, n.5, p.281-290, Sep 1986.

EIHOLZER, U.; ZACHMANN, M.; GNEHM, H. E.; PRADER, A. Recovery from post-traumatic anterior pituitary insufficiency. **Eur J Pediatr**, v.145, n.1-2, p.128-130, Apr 1986.

EINAUDI, S.; MATARAZZO, P.; PERETTA, P.; GROSSETTI, R.; GIORDANO, F.; ALTARE, F.; BONDONE, C.; ANDREO, M.; IVANI, G.; GENITORI, L.; DE SANCTIS, C. Hypothalamo-hypophysial dysfunction after traumatic brain injury in children and adolescents: A preliminary retrospective and prospective study. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.19, n.5, p.691-703, May 2006.

ELMLINGER, M. W.; KÜHNEL, W.; WEBER, M. M.; RANKE, M. B. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). **Clin Chem Lab Med**, v.42, n.6, p.654-664, 2004.

FAGLIA, G.; BECK-PECCOZ, P.; AMBROSI, B.; FERRARI, C.; TRAVAGLINI, P. The effects of a synthetic thyrotrophin releasing hormone (TRH) in normal and endocrinopathic subjects. **Acta Endocrinol (Copenh)**, v.71, n.2, p.209-225, Oct 1972.

FISHER, D. A.; GRUETERS, A. Thyroid Disorders in Childhood and Adolescence. In: SPERLING, M. A. (Ed.). **Pediatric Endocrinology**. 3rd. ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008. p.227-253.

GANDRUD, L. M.; WILSON, D. M. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? **Growth Horm IGF Res**, v.14, n.3, p.185-194, Jun 2004.

GARBUTT, J. C.; MAYO JR., J. P.; MASON, G. A.; QUADE, D.; LOOSEN, P. T.; PRANGE JR., A. J. Interpretation of the thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH): implications of an improved TSH assay system. **Biol Psychiatry**, v.29, n.7, p.718-720, Apr 1991.

GHIGO E, MASEL B, AIMARETTI G, LÉON-CARRIÓN J, CASANUEVA FF, DOMINGUEZ-MORALES MR, ELOVIC E, PERRONE K, STALLA G, THOMPSON C, URBAN R. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. **Brain Injury**, v.19, n.9, p.711-724, 2005.

GORCZYCA, W.; HARDY, J. Arterial supply of the human anterior pituitary gland. **Neurosurgery**, v.20, n.3, p.369-378, Mar 1987.

GREULICH, W. W.; PYLE, S. I. **Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist**. 2nd. ed. Stanford, California: Stanford University Press, 1959.

HANNON, M. J.; SHERLOCK, M.; THOMPSON, C. J. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage - In "Endocrine Management in the Intensive Care Unit". **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v.25, n.5, p.783-798, Oct 2011.

HARPER, C. G.; DOYLE, D.; ADAMS, J. H.; GRAHAM, D. I. Analysis of abnormalities in pituitary gland in non-missile head injury: study of 100 consecutive cases. **J Clin Pathol**, v.39, n.7, p.769-773, Jul 1986.

JENNETT, B.; BOND, M. Assessment of outcome after severe brain damage. **Lancet**, v.1, n.7905, p.480-484, Mar 1975.

JORGE, M. H. P. M.; KOIZUME, M. S. **Acidentes na infância**: magnitudes e subsídios para a sua prevenção- II (Relatório de Pesquisa). São Paulo, 2010. Disponível em: <<http://www.criançasegura.com.br/downloads/relatóriocriseg.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2011.

KALRA, A. A.; RIEL-ROMERO, R. M.; GONZALEZ-TOLEDO, E. Lymphocytic hypophysitis in children: a novel presentation and literature review. **J Child Neurol**, v.26, n.1, p.87-94, Jan 2011.

KAPLAN, S. L.; ABRAMS, C. A.; BELL, J. J.; CONTE, F. A.; GRUMBACH, M. M. Growth and growth hormone. I. Changes in serum level of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation. **Pediatr Res**, v.2, n.1, p.43-63, Jan 1968.

KASTURI, B. S.; STEIN, D. G. Traumatic brain injury causes long-term reduction in serum growth hormone and persistent astrocytosis in the cortico-hypothalamo-pituitary axis of adult male rats. **J Neurotrauma**, v.26, n.8, p.1315-1324, Aug 2009.

KAULFERS, A. M.; BACKELJAUW, P. F.; REIFSCHNEIDER, K.; BLUM, S.; MICHAUD, L.; WEISS, M.; ROSE, S. R. Endocrine dysfunction following traumatic brain injury in children. **J Pediatr**, v.157, n.6, p.894-899, Dec 2010.

KHADR, S. N.; CROFTON, P. M.; JONES, P. A.; WARDHAUGH, B.; ROACH, J.; DRAKE, A. J.; MINNS, R. A.; KELNAR, C. J. Evaluation of pituitary function after traumatic brain injury in childhood. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.73, n.5, p.637-643, Nov 2010.

KLOSE, M.; JUUL, A.; POULSGAARD, L.; KOSTELJANETZ, M.; BRENNUM, J.; FELDT-RASMUSSEN, U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. **Clin Endocrinol**, v.67, n.2, p.193-201, Aug 2007.

KOKSHOORN, N. E.; WASSENAAR, M. J.; BIERMASZ, N. R.; ROELFSEMA, F.; SMIT, J. W.; ROMIJN, J. A.; PEREIRA, A. M. Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. **Eur J Endocrinol**, v.162, n.1, p.11-18, Jan 2010.

KOWARSKI, A. A.; SCHNEIDER, J.; BEN-GALIM, E.; WELDON, V. V.; DAUGHADAY, W. H. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. **J Clin Endocrinol Metab**, v.47, n.2, p.461-464, Aug 1978.

LANIA, A.; PERSANI, L.; BECK-PECCOZ, P. Central hypothyroidism. **Pituitary**, v.11, n.2, p.181-186, 2008.

LASKOWITZ, D. T.; THEKDI, A. D.; THEKDI, S. D.; HAN, S. K.; MYERS, J. K.; PIZZO, S. V.; BENNETT, E. R. Downregulation of microglial activation by apolipoprotein E and apoE-mimetic peptides. **Exp Neurol**, v.167, n.1, p. 74-85, Jan 2001.

LEAL-CERRO, A.; FLORES, J. M.; RINCON, M.; MURILLO, F.; PUJOL, M.; GARCIA-PESQUERA, F.; DIEGUEZ, C.; CASANUEVA, F. F. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.62, n.5, p.525-532, May 2005.

LIEBERMAN, S. A.; OBEROI, A. L.; GILKISON, C. R.; MASEL, B. E.; URBAN, R. J. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, n.6, p.2752-2756, Jun 2001.

MAIYA, B.; NEWCOMBE, V.; NORTJE, J.; BRADLEY, P.; BERNARD, F.; CHATFIELD, D.; OUTTRIM, J.; HUTCHINSON, P.; MATTA, B.; ANTOUN, N.; MENON, D. Magnetic resonance imaging changes in the pituitary gland following acute traumatic brain injury. **Intensive Care Med**, v.34, n.3, p.468-475, Mar 2008.

MARIANI, R.; BORTOLUZZI, M. N.; RICHELME, C.; EL BARBARY, M.; COUSSEMENT, A. [Post-traumatic hypopituitarism after skull injury: apropos of 3 cases]. **Arch Pediatr**, v.3, n.8, p.796-801, Aug 1996.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Arch Dis Child**, v.44, n.235, p.291-303, Jun 1969.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. **Arch Dis Child**, v.45, n.239, p.13-23, Feb 1970.

McDONALD, A.; LINDELL, M.; DUNGER, D. B.; ACERINI, C. L. Traumatic brain injury is a rarely reported cause of growth hormone deficiency. **J Pediatr**, v.152, n.4, p.590-593, Apr 2008.

MELMED, S.; KLEINBERG, D. Acquired Pituitary Failure. In: KRONENBERG, H. M. *et al.* (Ed.). **Textbook Endocrinology**. 11th ed. Canada: Saunders, 2008a. p.238-239.

MELMED, S.; KLEINBERG, D. Anterior Pituitary. In: KRONENBERG, H. M. *et al.* (Ed.). **Textbook of Endocrinology**. 11th ed. Canada: Saunders, 2008b. p.155-261.

MELO, J. R. T.; SANTANA, D. L. P.; PEREIRA, J. L. B.; RIBEIRO, T. F. Traumatismocranioencefálico em criança e adolescentes na cidade de Salvador - Bahia. **Arq Neuropsiquiatr**, v.64, n.4, p.994-996, 2006.

MELO, J. R. T.; SILVA, R. A.; MOREIRA, E. D. Característica dos Pacientes com Trauma Cranioencefálico na Cidade de Salvador, Bahia, Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**, v.62, n.3-A, p.711-715, 2004.

NETTER, F. H. Sistema endócrino e doenças metabólicas selecionadas. **Ilustrações Médicas - The Ciba Collection of Medical Illustrations**. Suíça: Editora Guanabara Koogan S.A., 1978. v.4.

MILLER, W. L.; KAPLAN, S. L.; GRUMBACH, M. M. Child abuse as a cause of post-traumatic hypopituitarism. **N Engl J Med**, v.302, n.13, p.724-8, Mar 1980.

MITRA, B.; CAMERON, P.; BUTT, W. Population-based study of paediatric head injury. **J Paediatr Child Health**, v. 43, n. 3, p. 154-159, Mar 2007.

MOON, R. J.; SUTTON, T.; WILSON, P. M.; KIRKHAM, F. J.; DAVIES, J. H. Pituitary function at long-term follow-up of childhood traumatic brain injury. **J Neurotrauma**, v.27, n.10, p.1827-1835, Oct 2010.

NICOLL, J. A.; ROBERTS, G. W.; GRAHAM, D. I. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with deposition of amyloid beta-protein following head injury. **Nat Med**, v.1, n.2, p.135-137, Feb 1995.

NIEDERLAND, T.; MAKÓVI, H.; GÁL, V.; ANDRÉKA, B.; ABRAHÁM, C. S.; KOVÁCS, J. Abnormalities of pituitary function after traumatic brain injury in children. **J Neurotrauma**, v.24, n.1, p.119-127, Jan. 2007.

NISHIDA, Y.; YOSHIOKA, M.; ST-AMAND, J. The top 10 most abundant transcripts are sufficient to characterize the organs functional specificity: evidences from the cortex, hypothalamus and pituitary gland. **Gene**, v.344, p.133-141, Jan 2005.

PARSLOW, R. C.; MORRIS, K. P.; TASKER, R. C.; FORSYTH, R. J.; HAWLEY, C. A.; UK PAEDIATRIC TRAUMATIC BRAIN INJURY STUDY STEERING GROUP; PAEDIATRIC INTENSIVE CARE SOCIETY STUDY GROUP. Epidemiology of traumatic brain injury in children receiving intensive care in the UK. **Arch Dis Child**, v.90, n.11, p.1182-1187, Nov 2005.

PAULA, L. P.; CZEPIELEWSKI, M. A. [Evaluating diagnosis methods on childhood GH (DGH) deficiency: IGFs, IGFBPs, releasing tests, GH rhythm and image exams]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.52, p.734-744, Jul 2008.

PAXSON, C. L.; BROWN, D. R. Post-traumatic anterior hypopituitarism. **Pediatrics**, v.57, n.6, p.893-896, Jun 1976.

POOMTHAVORN, P.; MAIXNER, W.; ZACHARIN, M. Pituitary function in paediatric survivors of severe traumatic brain injury. **Arch Dis Child**, v.93, n.2, p.133-137, Feb 2008.

POOMTHAVORN, P.; ZACHARIN, M. Traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. Report of four cases. **Eur J Pediatr**, v.166, p.1163-1168, 2007.

REITER, E. O.; ROSENFELD, R. G. Normal and Aberrant Growth. In: KRONENBERG, H. M.; MELMED, S. *et al.* (Ed.). **Williams Textbook of Endocrinology**. 11th. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p.849-968.

ROSENFELD, R. G.; COHEN, P. Disorders of Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor Secretion and Action In: SPERLING, M. A. (Ed.). **Pediatric Endocrinology**. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2008. p.254-334.

SALEHI, F.; KOVACS, K.; SCHEITHAUER, B. W.; PFEIFER, E. A.; CUSIMANO, M. Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury. **Brain Inj**, v.21, n.6, p.651-656, Jun 2007.

SCHAUWECKER, P. E.; COGEN, J. P.; JIANG, T.; CHENG, H. W.; COLLIER, T. J.; MCNEILL, T. H. Differential regulation of astrocytic mRNAs in the rat striatum after lesions of the cortex or substantia nigra. **Exp Neurol**, v.149, n.1, p.87-96, Jan 1998.

SCHMID, C.; ZWIMPFER, C.; BRÄNDLE, M.; KRAYENBÜHL, P. A.; ZAPF, J.; WIESLI, P. Effect of thyroxine replacement on serum IGF-I, IGFBP-3 and the acid-labile subunit in patients with hypothyroidism and hypopituitarism. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.65, n.6, p.706-711, Dec 2006.

SCHNEIDER, H. J.; KREITSCHMANN-ANDERMAHR, I.; GHIGO, E.; STALLA, G. K.; AGHA, A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. **JAMA**, v.298, n.12, p.1429-1438, Sep 2007.

SCHNEIDER, H. J.; SCHNEIDER, M.; SALLER, B.; PETERSENN, S.; UHR, M.; HUSEMANN, B.; VON ROSEN, F.; STALLA, G. K. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. **Eur J Endocrinol**, v.154, n.2, p.259-265, 2006.

SOCIETY, G. H. R. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, n.11, p.3990-2993, Nov 2000.

SOLIMAN, A. T.; OMAR, M.; EL AWWA, A.; RIZK, M. M.; EL ALAILY, R. K.; BEDAIR, E. M. Linear growth, growth-hormone secretion and IGF-I generation in children with neglected hypothyroidism before and after thyroxine replacement. **J Trop Pediatr**, v.54, n.5, p.347-349, Oct 2008.

SPENCER, C. A.; SCHWARZBEIN, D.; GUTTLER, R. B.; LOPRESTI, J. S.; NICOLOFF, J. T. Thyrotropin (TSH)-releasing hormone stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assays. **J Clin Endocrinol Metab**, v.76, n.2, p.494-498, Feb 1993.

STEWART, P. M. Testing the HPA Axis during Critical Illness. In: KRONENBERG, H. M.; MELMED, S. *et al.* (Ed.). **Textbook of Endocrinology**. 11th ed. Canada: Saunders, 2008. p.445-537.

TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. **Arch Dis Child**, v.51, n.3, p.170-179, Mar 1976.

TANRIVERDI, F.; DE BELLIS, A.; BIZZARRO, A.; SINISI, A. A.; BELLASTELLA, G.; PANE, E.; BELLASTELLA, A.; UNLUHIZARCI, K.; SELCUKLU, A.; CASANUEVA, F. F.; KELESTIMUR, F. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? **Eur J Endocrinol**, v.159, n.1, p.7-13, 2008a.

TANRIVERDI, F.; SENYUREK, H.; UNLUHIZARCI, K.; SELCUKLU, A.; CASANUEVA, F. F.; KELESTIMUR, F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: A prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, n.6, p.2105-2111, 2006.

TANRIVERDI, F.; TAHERI, S.; ULUTABANCA, H.; CAGLAYAN, A. O.; OZKUL, Y.; DUNDAR, M.; SELCUKLU, A.; UNLUHIZARCI, K.; CASANUEVA, F. F.; KELESTIMUR, F. Apolipoprotein E3/E3 genotype decreases the risk of pituitary dysfunction after traumatic brain injury due to various causes: preliminary data. **J Neurotrauma**, v.25, n.9, p.1071-1077, Sep 2008b.

TANRIVERDI, F.; ULUTABANCA, H.; UNLUHIZARCI, K.; SELCUKLU, A.; CASANUEVA, F. F.; KELESTIMUR, F. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.68, n.4, p.573-579, Apr 2008c.

TANRIVERDI, F.; UNLUHIZARCI, K.; KELESTIMUR, F. Pituitary function in subjects with mild traumatic brain injury: a review of literature and proposal of a screening strategy. **Pituitary**, v.13, n.2, p.146-153, 2010.

TEASDALE, G.; JENNETT, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. **Lancet**, v.2, n.7872, p.81-84, Jul 1974.

VAN DER EERDEN, A. W.; TWICKLER, M. T.; SWEEP, F. C.; BEEMS, T.; HENDRICKS, H. T.; HERMUS, A. R.; VOS, P. E. Should anterior pituitary function be tested during follow-up of all patients presenting at the emergency department because of traumatic brain injury? **Eur J Endocrinol**, v.162, n.1, p.19-28, 2010.

WESTWOOD, M. E.; BUTLER, G. E.; McLELLAN, A. C.; BARTH, J. H. The combined pituitary function test in children: an evaluation of the clinical usefulness of TRH and LHRH stimulation tests through a retrospective analysis of one hundred and twenty six cases. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.52, n.6, p.727-733, Jun 2000.

YAMANAKA, C.; MOMOI, T.; FUJISAWA, I.; KIKUCHI, K.; KAJI, M.; SASAKI, H.; YORIFUJI, T.; MIKAWA, H. Acquired growth hormone deficiency due to pituitary stalk transection after head trauma in childhood. **Eur J Pediatr**, v.152, n.2, p.99-101, Feb 1993.

ZENG, Y.; LIU, Y. S. Vascular endothelial cells and pituitary hormone producing cells derived from embryonic stem cells therapy for hypopituitarism. **Med Hypotheses**, v.77, n.4, p.680-681, Oct. 2011.

APÊNDICES

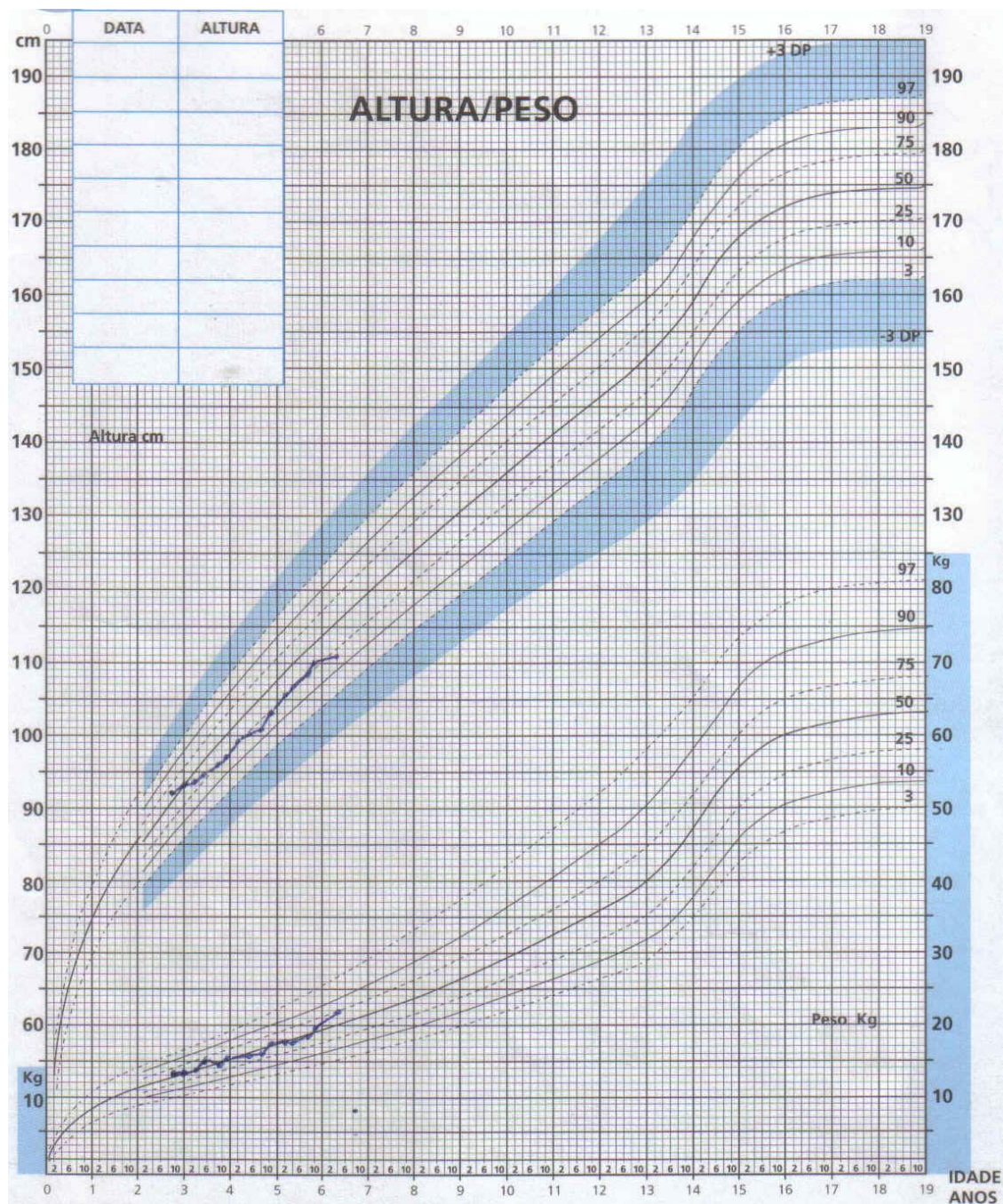
APÊNDICE 1

SUBSTÂNCIAS QUE PODEM ALTERAR O FUNCIONAMENTO DO HIPOTÁLAMO E DA HIPÓFISE

Ácido Acetilsalicílico (<TSH)	Fenotiazídicos(>PRL)
Ácido Furásico (>GH)	Fentolamina (<GH)
Agonista da Acetilcolina (>GH)	Flufenazina (>PRL)
Agonistas Dopaminérgicos (>GH)	Glicocorticoides(>PRL;<Cortisol;<ACTH; <TSH;<PRL)
Alfa-Adrenérgicos (>GH)	Haloperidol (>PRL)
Alfa-Metildopa (>PRL)	Inibidores da Acetilcolina (<GH)
Amiodarona (>TSH;<TSH)	Iodeto de Potássio (<TSH;>TSH)
Anfetaminas (>TSH)	Levodopa/ L-Dopa (<TSH;>GH)
Antagonistas da dopamina (>TSH)	Levo-tiroxina (<PRL)
Apomorfina (>GH)	Lítio (>TSH)
Arginina (>GH)	Metimazole (>TSH)
Barbitúricos (<cortisol)	Metoclopramida (>PRL;>TSH)
Benzodiazepínicos (>PRL)	Morfina (<GH)
Beta-Bloqueadores(>GH)	Nalorfina (>GH)
Bromocriptina (<TSH;<PRL;<GH,>GH)	Octreotide (<GH)
Carbamazepina (>cortisol)	Opiáceos (>PRL)
Carbimazole (>TSH)	Pentobarbital (<cortisol)
Cimetidine (>PRL)	Perfenazine (>PRL)
Ciproheptadina (<TSH;<GH)	Pirenzepina (<GH)
Clonidina (>GH)	Povidine (>TSH;<TSH)
Clorpromazina (>PRL;<GH)	Progesterona (<GH)
Contraceptivos orais (<TSH)	Promazina (>PRL)
Contrastes Radiológicos com Iodo (<TSH; >TSH)	Propanolol(>GH)
DDVAP (>ACTH)	Propiltiuracil (>TSH)
Domperidone (>PRL)	Propofol (<cortisol)
Dopamina (<TSH;<PRL;<FSH;<LH;<GH)	Reserpina (>PRL)
Dopaminérgicos	Rifampicina (<cortisol)
Epinefrina (>GH)	Sulpirida (>PRL)
Estrógenos (>PRL)	Teofilina (<GH)
Etomidato (<cortisol)	Verapamil (>PRL)
Fenilbutazona (>TSH)	
Fenitoina (<cortisol)	

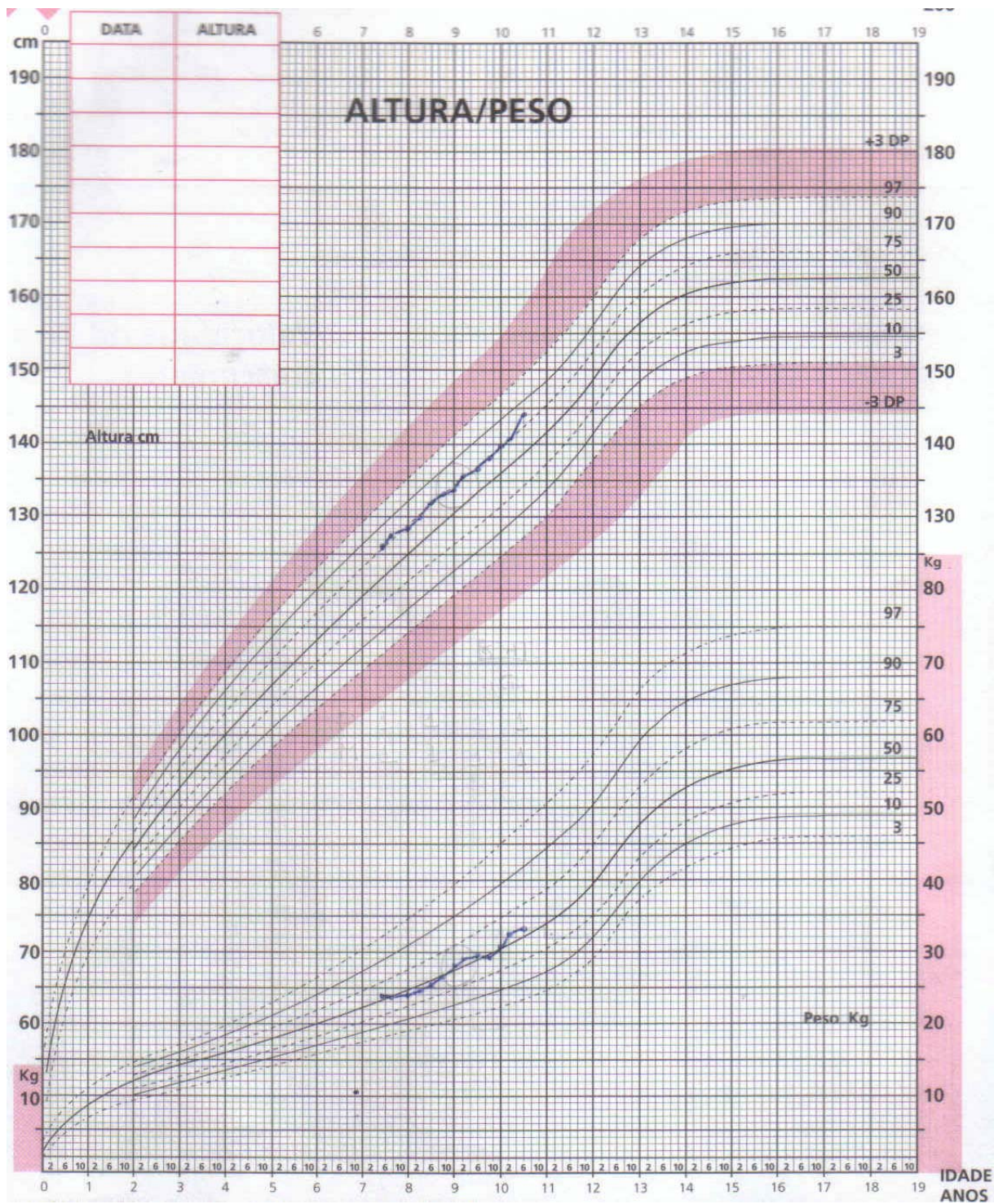
APÊNDICE 2

GRÁFICO DE ESTATURA E PESO POR IDADE DO PACIENTE 15

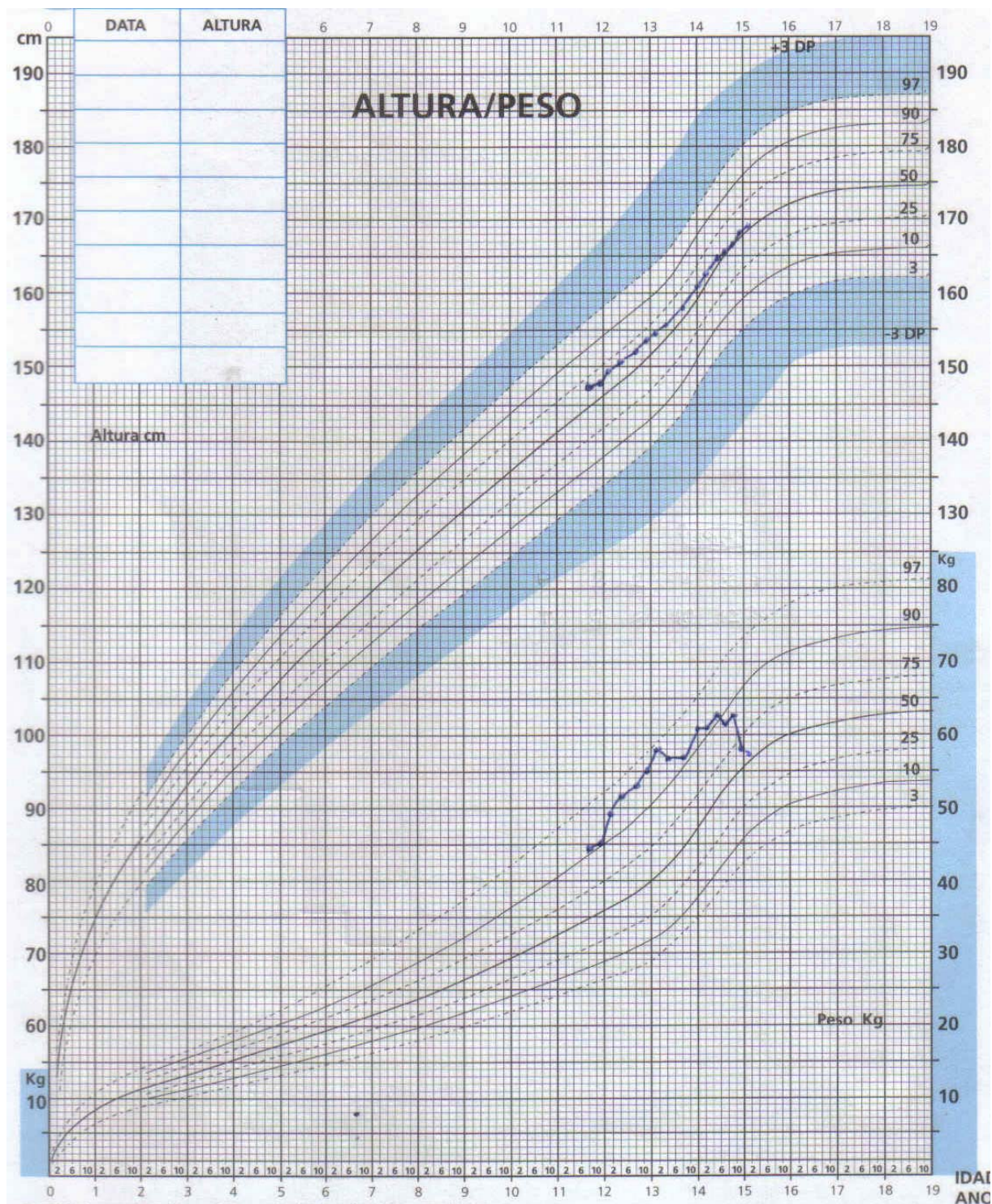


APÊNDICE 4

GRÁFICO DE ESTATURA E PESO POR IDADE DA PACIENTE 36



APÊNDICE 6
GRÁFICO DE ESTATURA E PESO POR IDADE DO PACIENTE 33



ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Seu filho está sendo convidado a participar de um estudo intitulado "**Avaliação da Frequência das Deficiências Adeno-Hipofisárias Agudas e Crônicas Pós-Trauma Encefálico em Crianças e Adolescentes**". É por meio das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços da medicina, e a sua participação é de fundamental importância.
2. O objetivo da pesquisa é **estudar as alterações hormonais da glândula hipófise após traumatismo crânio-encefálico (na cabeça)**. As deficiências desta glândula podem aumentar o risco de morte e atrapalhar a recuperação do paciente quando não diagnosticadas corretamente.
3. Caso seu filho ou sua filha participe da pesquisa, será necessário fazer **exames de sangue** que serão realizados no momento da internação hospitalar pelo trauma, no momento da alta, no 3.º mês e no 12.º mês após o acidente. Nas mesmas ocasiões, será realizada **consulta médica especializada** com avaliação clínica, exame físico, para avaliação do crescimento, da puberdade e das sequelas do traumatismo.
4. Como em qualquer tratamento, poderá experimentar algum desconforto, principalmente relacionados à retirada de sangue, como agulhadas e a necessidade de jejum. Após a retirada de sangue, poderá ficar uma mancha roxa na pele.
5. Para participar, seu filho ou sua filha deverá comparecer à **Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas**, para as consultas médicas onde veremos o peso, estatura e realizaremos exame físico, incluindo o exame da genitália externa, ou seja, das partes íntimas de fora (para avaliar a puberdade). Os exames de sangue serão agendados para dias previamente combinados.
6. Havendo necessidade de tratamento com hormônios, o acompanhamento clínico laboratorial está garantido na Unidade de Endocrinologia Pediátrica.
7. O médico, **Dr. Luiz de Lacerda Filho**, que é o principal responsável pelo acompanhamento e tratamento, poderá ser contatado na Unidade de Endocrinologia Pediátrica no Hospital de Clínicas, situada na Rua Padre Camargo, n.º 250, telefone (41)3262-3837 (direto). O **Dr. Geraldo Miranda Graça Filho** poderá ser contatado pelo mesmo telefone ou por meio do celular (41)9991-8428
8. Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante e após o estudo.
9. A participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento.
10. As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas por médicos que executem a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito de forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
11. **Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames) não são de responsabilidade do paciente.**
12. Pela participação do seu filho ou de sua filha no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Haverá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio Hospital de Clínicas.

13. Quando os resultado forem publicados, não aparecerá o nome do seu filho ou sua filha, e, sim, um código.

Eu, _____, li o texto acima e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual meu filho (minha filha) foi convidado(a) a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper a participação do meu filho (minha filha) no estudo a qualquer momento, sem a necessidade de justificar a minha decisão e que esta decisão não afetará o tratamento do meu filho (minha filha) com o médico. Eu entendi o que o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos.

Eu concordo voluntariamente com a participação do meu filho (minha filha) neste estudo.

Assinatura do Paciente

Testemunha

Assinatura do Responsável Legal

Testemunha

Assinatura do Pesquisador ou
Orientador

Data: ____/____/____

ANEXO 2

ESCALA DE COMA DE GLASGOW GERAL E PEDIÁTRICA

DADOS PARA PONTUAÇÃO

	GERAL	PEDIÁTRICO
OLHOS	1. Não abre os olhos	1. Não abre os olhos
	2. Abre a estímulo doloroso	2. Abre a estímulo doloroso
	3. Abre a estímulo verbal	3. Abre a estímulo verbal
	4. Abre espontaneamente	4. Abre espontaneamente
FALA	1. Não responde	1. Não responde
	2. Sons incompreensíveis	2. Gemidos ao estímulo doloroso
	3. Fala inapropriada	3. Choro ao estímulo doloroso
	4. Confuso ou desorientado	4. Irritabilidade e/ou choro contínuos
	5. Orientado	5. Murmurar ou balbuciar (atividade normal)
MOVIMENTO	1. Sem resposta a estímulo doloroso	1. Sem resposta a estímulo doloroso
	2. Extensão a estímulo doloroso	2. Extensão a estímulo doloroso
	3. Flexão inapropriada a estímulo doloroso	3. Flexão inapropriada a estímulo doloroso
	4. Retirada a estímulo doloroso	4. Retirada a estímulo doloroso
	5. Localiza o estímulo doloroso	5. Retirada ao toque
	6. Obedece a comandos simples	6. Movimentação adequada

INTERPRETAÇÃO DOS VALORES ENCONTRADOS

GRAU	RESULTADO DA SOMA DOS TRÊS ASPECTOS
Leve	13 a 15
Moderado	9 a 12
Grave	3 a 8

ANEXO 3
ESCALA DE ALTA DE GLASGOW

VALOR	SITUAÇÃO CLÍNICA
1	Morte
2	Estado vegetativo persistente
3	Desabilidade severa (depende de outros para atividades habituais)
4	Desabilidade moderada (independete para atividadeas habituais)
5	Boa recuperação

ANEXO 4

CARTA PARA EMERGÊNCIAS

O(a) menor _____ está em acompanhamento na disciplina de endocrinopediatria, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, desde o seu trauma cranioencefálico ocorrido em _____.

As avaliações hormonais mostraram alterações no funcionamento do **eixo hipotálamo-hipófise-adrenal**.

Em situações de estresse, doença ou cirurgia, o paciente poderá apresentar insuficiência adrenal central aguda (**hipoglicemia, hipotensão ou choque com volemia normal**).

Nestes momentos, o paciente deverá receber **HIDROCORTISONA** (Solu-Cortef ou Flebocortid 100 mg intramuscular a cada 8 horas). Após melhora clínica, e se o paciente estiver em condições de receber medicação oral (consciente, sem vômitos e sem diarreia) poderá substituir por **PREDNISONA** (Meticorten 5 mg a cada 8 horas) ou **PREDNISOLONA** (Predsim 5 mg a cada 8 horas), via oral.

Com a resolução do quadro clínico, a medicação poderá ser reduzida gradativamente, a cada 2 dias, conforme esquema abaixo, até sua retirada completa.

	Manhã	Tarde	Noite
1. ^a Redução	5	5	2,5
2. ^a Redução	5	2,5	2,5
3. ^a Redução	5	2,5	0
4. ^a Redução	5	0	0
5. ^a Redução	2,5	0	0
6. ^a Redução	0	0	0

Em caso de dúvidas, favor ligar para o telefones: 41 8858-8286 (Dr. Geraldo), 41 3262-3837, 41 3252-4288, 41 3339-0370 (Dr. Luiz Lacerda)

Curitiba, ____ de _____ de ____.

Dr. Geraldo Miranda Graça Filho
CRM 6267 PR